ZUR FRAGE DER HYPOPHOSPHATAEMIE NACH SCHWEREM TRAUMA – ZEITLICHES AUFTRETEN UND MÖGLICHE URSACHEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES IONISIERTEN CALCIUMS

JUSTIN BETZ

~~1982~~

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0001

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität München

(Direktor: Prof. Dr. K. Peter)

Zur Frage der Hypophosphataemie nach schwerem Trauma - zeitliches Auftreten und mögliche Ursachen unter besonderer Berücksichtigung des ionisierten Calciums

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Justin Betz
aus
Kipfenberg

München 1982

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. U. Finsterer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Peter
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1984

Vorwort

Herrn Professor Dr. med. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Besonders dankbar bin ich Herrn Professor Dr. med. U. Finsterer für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung der Arbeit, seine stets wertvolle Kritik und seine persönliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Vogt und Herrn Dr. med. S. Braun, die im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern, Vorstand Prof. Dr. med. M. Knedel, freundlicherweise durch die Messungen des Parathormons und des Cortisols, die sie für uns durchgeführt haben, die Arbeit unterstützt haben.

Weiterhin möchte ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivpflegestationen des Instituts für Anaesthesiologie für die bereitwillige Mitarbeit bei der Beobachtung der Patienten danken.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich den Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Elfi Fischer, Frau Petra Arnold, Frau Sigrid Schiffelholz und Frau Dagmar Ciossek für ihre Hilfe bei der Durchführung der Laboranalysen und Anfertigung der Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	5
2.1.	Patienten	7
2.2.	Probengewinnung und Meßmethoden	18
2.3.	Berechnungen	20
2.4.	Das theoretische Konzept der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4$/GFR)	25
2.5.	Darstellung der Befunde	29
3.	Ergebnisse	31
3.1.	Wasser und Osmolaritäten	31
3.1.1.	Wasserzufuhr und Wasserbilanz	31
3.1.2.	Harnzeitvolumen, Urinosmolarität und osmolare Exkretion	33
3.1.3.	Plasmaosmolarität	37
3.2.	Natrium	39
3.3.	Plasmakreatinin und Kreatininclearance	45
3.4.	Harnstoffexkretion, Phosphatexkretion, Stickstoffbilanz und Kalorienzufuhr	52
3.5.	Plasmaphosphat und $TmPO_4$/GFR	56
3.6.	Gesamtcalcium (Ca_T), ionisiertes Calcium (Ca^{++}) und renale Calciumexkretion	66

3.7.	Hormonbestimmungen	74
3.7.1.	Parathormon	74
3.7.2.	Cortisol	74
3.8.	Darstellung der Einzelverläufe	77
3.8.1.	"Lange Verläufe"	77
3.8.2.	"Kurze Verläufe"	91
3.9.	Beziehung zwischen Ca^{++} und PTH	99
3.10.	Abhängigkeit der renalen Phosphatschwelle vom PTH- und Cortisolspiegel	100
4.	Diskussion	105
4.1.	Calcium	105
4.1.1.	Einige Grundlagen aus der Physiologie	105
4.1.2.	Totalcalcium versus ionisiertes Calcium	110
4.1.3.	Die Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma unter spezieller Berücksichtigung der Intensivtherapie	116
4.1.4.	Ionisiertes Calcium und Parathormon (PTH)	119
4.1.5.	Renale Calciumexkretion	125
4.2.	Phosphat	128
4.2.1.	Einige Grundlagen aus der Physiologie	128
4.2.2.	Hypophosphataemie	142
4.2.2.1.	Mechanismen und Grundleiden	142

4.2.2.2.	Klinische Auswirkungen der Hypophosphataemie	153
4.2.3.	Zusammenhang zwischen renaler Phosphatexkretion, Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4/GFR$	156
4.2.4.	Hypophosphataemie bei unseren Patienten - Shift oder niedriges $TmPO_4/GFR$	171
4.2.5.	Ursachen des niedrigen $TmPO_4/GFR$ nach Trauma	186
4.2.6.	Klinische Schlußfolgerungen	194
5.	Zusammenfassung	196
	Literatur	

1. Einleitung

In der Literatur finden sich einige Berichte, die eine zum Teil extreme Hypophosphataemie bei den verschiedensten Grundkrankheiten beschreiben. So beobachteten SCHNITKER et al (103), MOLLISON (76) und ROSENCHER (96) schon im 2. Weltkrieg bei mangelernährten Kriegsgefangenen und bei ehemaligen Insassen von Konzentrationslagern nach Einleitung der Wiederauffütterung mit Kohlenhydraten Todesfälle. Retrospektiv kann man schließen, daß diese tragischen Verläufe durch ein Phosphat-Mangel-Syndrom ausgelöst wurden, da man auf der einen Seite entsprechende Befunde tierexperimentell reproduzieren und auf der anderen Seite diese durch Prophylaxe mit Magermilch, die ja bekanntlich reichlich Phosphat enthält, verhindern konnte. Das beschriebene Phosphat-Mangel-Syndrom wurde weiterhin vor allem bei hochkalorischer intravenöser Ernährung ("parenterale Hyperalimentation") und bei parenteraler Ernährung von mangelernährten Patienten beobachtet, bei Verfahren also, die einen akuten Anabolismus auslösen (99, 106, 107, 108, 109, 112, 120, 125). Ebenso kann man bei Ketoazidose (36, 105) und bei schwerer respiratorischer Alkalose (60, 78, 89) eine Hypophosphataemie beobachten. Sie wird auch von einigen Autoren bei der Sepsis als Frühzeichen im Erwachsenen- und im Kindesalter beschrieben, ohne aber die Ursachen zu kennen (91, 115). Des weiteren findet sie sich in der frühen postoperativen Phase (33, 69, 98) und bei der Verbrennungskrankheit (65, 80, 111). Bei Patienten in gutem Ernährungszustand scheint die postoperative Hypophosphataemie ein vorübergehender

Zustand mit geringer klinischer Bedeutung zu sein. Unter bestimmten Umständen kann sie auf Grund ihrer Auswirkungen auf die unterschiedlichsten Organ- und Funktionssysteme aber durchaus gefährlich, ja lebensbedrohlich, werden.

Ein Effekt der Hypophosphataemie ist z.B. die Störung der Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenfunktion. Bei den Leukozyten kommt es zur Beeinträchtigung der Chemotaxis, der Phagozytose und der Bakterizidie (21, 35, 57). Man führt dies auf einen intrazellulären ATP-Mangel zurück, wodurch die Funktion des Zytoskeletts (Mikrotubuli und Mikrofilamente) gestört ist. Die Thrombozyten zeigen eine Verkürzung der Überlebenszeit. Es kommt zur Megakaryozytose, zu verlängerter Blutungszeit, zu Spontanblutungen in Darm und Haut und zur Thrombozytopenie. Ursache ist auch hier die ATP-Verarmung der Zellen. Diese Erkenntnisse konnten aber bisher nur tierexperimentell am Hund gewonnen werden (125). Weiterhin wirkt sich die Hypophosphataemie an den Erythrozyten besonders stark aus. Diese haben als einzige Zellen keine Phosphatspeicher. Daher kommt es bei Phosphatmangel sofort zu einem verminderten intraerythrozytären 2,3-DPG- und ATP-Gehalt. Der 2,3-DPG-Gehalt der Erythrozyten spielt eine entscheidende Rolle für die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins. Das bedeutet, daß bei gegebenen Partialdruck des Sauerstoffs die Sauerstoffabgabe des Hämoglobins vermindert ist ("Linksverschiebung der Sauerstoff-Bindungskurve"). So kann Hypophosphataemie und konsekutiver 2,3-DPG-Mangel der Erythrozyten unter bestimmten Bedingungen eine Gewebshypoxie auslösen (67, 68, 112, 125). Aber auch die Zellmem-

bran ist betroffen. Die Erythrozytenmembran hat ein Aktomyosin-ähnliches, mikrofilamentäres Protein, welches ATP im Sinne der "Weichmacherwirkung" zur Aufrechterhaltung der zellulären Plastizität benötigt. Fehlt ATP, so nimmt der Erythrozyt eine starre, kugelige Gestalt an und wird dadurch verstärkt im RES abgebaut, was bei extremer Hypophosphataemie das Zustandsbild der hämolytischen Anämie herbeiführen kann (51, 56). Einige Patienten können bei schwerer Hypophosphataemie auch eine Zentralnervensystemsymptomatik mit vermehrter Reizbarkeit, Paraesthesien, Dysarthrien, Verwirrtheit, Bewußtseinstrübung, Krampfanfällen und Koma entwickeln (34, 82, 108, 109). Selbst zur Rhabdomyolyse mit myoglobinurischem, akutem Nierenversagen (58, 60) oder auch zur Herzinsuffizienz kann es kommen (40, 81). Eine chronische Hypophosphataemie führt darüberhinaus noch zu Skelettveränderungen (84).

Wir führen nun seit etwa 2 1/2 Jahren bei Patienten der Intensivstation des Instituts für Anaesthesiologie der Universität München im Klinikum Großhadern eine modellhafte Überwachung des Wasser-Elektrolythaushalts und der Nierenfunktion durch. Dabei wurde bisher hauptsächlich die Gruppe der polytraumatisierten Patienten systematisch untersucht, da diese im Kollektiv der Intensivpflegepatienten eine relativ homogene Untergruppe bildet und über einen relativ langen Zeitraum beobachtet werden kann. SCHIED (102) hat erstmals im Jahre 1981 aus unserem Labor über Befunde an 10 Patienten nach schwerem Trauma berichtet. Sie hat in dieser Arbeit einige typische Veränderun-

gen des Wasser- und Elektrolythaushalts un der Nierenfunktion nach schweren Unfällen aufgezeigt und dabei unter anderem auch eine passagere Hypophosphataemie in der frühen posttraumatischen Phase beschrieben, ohne allerdings deren Mechanismen befriedigend aufklären zu können. Wir stellten uns in der vorliegenden Arbeit nun die Aufgabe, die Ursachen dieser frühen posttraumatischen Hypophosphataemie weiter aufzuklären.

2. Material und Methode

Wie schon erwähnt, ist der Intensivstation des Instituts für Anaesthesiologie im Klinikum Großhadern ein kleines Labor angegliedert, das hauptsächlich zur Überwachung der Nierenfunktion und zur Erkennung von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts dient. Folgende Parameter können jederzeit im Plasma und im Urin bestimmt werden: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff und Glukose. Unter Berücksichtigung des Harnzeitvolumens werden die gemessenen Werte über einen Tischcomputer mittels eines selbsterstellten Programms verrechnet und ausgedruckt. Diese Daten bezeichnen wir in unserer Studie als "Grundparameter". Abb. 1 zeigt einen entsprechenden Computerausdruck am Beispiel des unten näher beschriebenen Patienten Nr. 15 für den 7. Tag nach dem Unfall. Bei diesem Patienten fallen unter anderem ein ungewöhnlich hohes Harnzeitvolumen, eine hohe osmolare Exkretion, eine hohe Urinosmolarität und entsprechend hohe Werte für die osmolare Clearance (Cosmol) und die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser (TcH_2O) auf. Aber auch die Kreatininclearance und ebenso die Harnstoffclearance war bei diesem Patienten deutlich erhöht, und entsprechend konnte eine ungewöhnlich hohe Harnstoffexkretion bei nur mäßiger Steigerung des Plasmaharnstoffspiegels gemessen werden. Weiterhin fällt eine deutliche Antinatriurese und eine massive Glukosurie bei Hyperglykaemie ins Auge. Auf einen Teil dieser Veränderungen, die wir bei Patienten nach schwerem Trauma für sehr typisch halten, werden wir noch ausführlich eingehen.

****

Institut für Anaesthesiologie

Forschungslabor H2/I2B URIN-REPORT Messung 7 8.2.82

xx, m, 21 J 180 cm 70 kg TKW 43,3 l Oberfl. 1,89 m²

Sammelperiode: 6.00 h bis 6.00 h = 1440 min

Urinvolumen 3480 ml = 2,42 ml/min

U Osmol 907 mosmol/kg
P Osmol 300 mosmol/kg theoret. 287,1 mosmol/kg Delta 12,9 mosmol/kg
U/POsmol 3.04
C Osmol 7.36 ml/min
Tc H_2O 4.94 ml/min Ex-Osmol 3156.4 mosmol/24 h = 100 %

U Kreat 66 mg%
P Kreat 0.8 mg%
U/PKreat 77.6
C Kreat 187.6 ml/min = 143.95% Soll (130.36 ml/min)
Ex-Kreat 2.30 g/24 h = 123.61% Soll (1.86 g/24 h)

U Urea 2610 mg%
P Urea 64.0 mg% Delta P Urea + 14.0 mg%
U/PUrea 45.8
C Urea 110.7 ml/min = 59.0 % C Kreat
Ex-Urea 90.83 g/24 h = 42.39 g H-N (Urin) 1514.1 mosmol/24h = 48.0 %
H-N Defizit/24 h 47.22 g H-N (gesamt)

U Na 34.3 mmol/l
P Na 134.5 mmol/l
Ex-Na 119.36 mmol/24 h 220.8 mosmol/24h = 7.0 %
Frakt.Na-Exkretion 0.33%

U Ka 62.8 mmol/l
P Ka 4.96 mmol/l
Ex-Ka 218.54 mmol/24 h 404.3 mosmol/24h = 12.8 %

U Gluc 3530
P Gluc 331 mg%
Ex Gluc 122.84 g/24h 683.0 mosmol/24h = 21.6 %

KOD 0.0 mmHg Ex-Osmol Rest 334.1 mosmol/24h = 10.6 %

****

Abb. 1: Computerbogen mit den "Grundparametern"

2.1. Patienten

Das Kollektiv, das der hier vorgelegten Studie zugrundeliegt, umfaßt 45 Patienten. 15 davon konnten wir zwischen 17 Tagen und maximal bis zu 6 Wochen beobachten. Wir bezeichneten sie deshalb als sogenannte "lange Verläufe". Die Meßdaten dieser Patienten bilden die Basis unserer Aussagen und Schlußfolgerungen. Bei den sogenannten "langen Verläufen" läßt sich das Kollektiv teilen. Bei 8 Patienten wurde zusätzlich zu den "Grundparametern" Phosphat im Plasma und im Urin bestimmt. Bei den restlichen 7 Patienten mit "langen Verläufen" wurde noch zusätzlich ionisiertes Calcium im Vollblut sowie Gesamlcalcium, Proteinkonzentration mit Albumin- und Globulinanteilen aus dem Plasma und Parathormon sowie Cortisol aus dem Serum bestimmt. Die restlichen 30 Patienten konnten nur einige Tage überwacht werden ("kurze Verläufe"), weil sie entweder auf Grund der raschen Besserung ihres Zustands auf andere Stationen oder in andere Krankenhäuser verlegt wurden, oder weil sie nach kurzer Zeit verstarben (von unserem Patientenkollektiv sind 4 Patienten verstorben). Die Meßwerte dieser 30 Patienten mit "kurzen Verläufen" verwendeten wir nur bei Phosphat- und Kreatininauswertungen. Bei 10 von diesem 30 bestimmten wir zusätzlich noch ionisiertes Calcium und Gesamtcalcium und die Plasmaproteinkonzentration mit Albumin- und Globulinanteilen. Bei 5 dieser 10 Patienten wurde noch zusätzlich das Parathormon und das Cortisol im Serum gemessen.

Unsere Aufzeichnungen beginnen mit dem ersten Tag nach dem Unfall. Der Tag des Unfalls, als Tag Null bezeich-

net, konnte nicht erfaßt werden, da eine Bilanzierung dieses Tages völlig unmöglich erschien. Wir konnten nämlich nicht mit ausreichender Genauigkeit erfassen, was die Patienten am Unfallort und im Notarztwagen an Infusionen und Medikamenten erhalten hatten. Sobald die Patienten auf unsere Intensivstation kamen, wurde sofort begonnen, die Bilanzen aufzustellen, indem Ein- und Ausfuhr genau ermittelt wurden. Dies war ohne Schwierigkeiten möglich, weil alle Patienten einen zentralvenösen Zugang und einen Blasenkatheter hatten, und somit durch tägliche Analysen von Plasma, Serum, 24-Stunden-Sammelurin und punktuell entnommener Urinprobe eine lückenlose Dokumentation möglich war. Wir brachen die Aufzeichnungen ab, sobald eine genaue Überwachung nicht mehr gegeben war, wenn also z.B. der 24-Stunden-Sammelurin quantitativ nicht mehr bestimmbar war, weil der Blasenkatheter entfernt wurde, oder wenn die Patienten auf Grund der klinischen Situation auf Normalstationen oder in andere Krankenhäuser verlegt wurden.

Alle Patienten wurden zunächst parenteral mit Glukose (und gegebenenfalls Insulin) und mit Aminosäuren ernährt. Sobald der Zustand der Patienten es erlaubte, erhielten sie zusätzlich Sondennahrung, die ebenso bei der Bilanzierung berücksichtigt werden konnte. In den Tabellen 1 bis 4 sind diejenigen Patienten erfaßt, die 17 bis maximal 39 Tage beobachtet werden konnten ("lange Verläufe"). Tab. 1 erfaßt die 8 Patienten, bei denen zu den Grundparametern noch Phosphat im Plasma und Urin bestimmt wurde. Dabei handelt es sich um 7 Männer und eine Frau. Der Median für das

Lebensalter betrug 28,5 Jahre (Bereich 21 bis 50 Jahre). Der Median für das Körpergewicht betrug 77 kg, für die Körpergröße 179 cm und für die Körperoberfläche 1,97 m^2. Weiterhin zeigt Tab. 1, daß alle Patienten bei dem Unfall ein mehr oder weniger schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) neben diversen Knochenbrüchen erlitten hatten. Die Abgenzung des "mittleren" vom "schweren" SHT erfolgte relativ willkürlich auf Grund der Dauer der Bewußtlosigkeit, des Ausmaßes der neurologischen Herdsymptomatik, des Befundes im Computertomogramm und der evtl. Notwendigkeit der fortlaufenden Hirndruckmessung oder der neurochirurgischen Intervention. So imponieren bei den Patienten Nr. 3, 6, 7 und 8 in Tab. 1 mit "schwerem SHT" schon die längeren Beobachtungszeiten, und außerdem mußten bei den Patienten Nr. 6 und 8 am 5. bzw. 6. Tag bei einer dramatischen Verschlechterung der neurologischen Situation ausgedehnte epidurale Hämatome ausgeräumt werden.

In Tab. 2 sind 7 Patienten erfaßt, bei denen zusätzlich zu den "Grundparametern" und Phosphat noch ionisiertes Calcium (Ca^{++}), Gesamtcalcium (Ca_T), Parathormon (PTH), Cortisol und Protein mit Albumin- und Globulinanteilen im Plasma gemessen wurde. Das Kollektiv besteht nur aus Männern. Der Median für das Lebensalter betrug 35 Jahre (Bereich 16 bis 61 Jahre). Für das Körpergewicht ermittelten wir einen Median von 74 kg, für die Körpergröße 175 cm und für die Körperoberfläche 1,89 m^2. Auch hier war das SHT die bei weitem dominierende Verletzung, meist begleitet von Rippenserienfrakturen und anderen Frakturen.

Faßt man Tab. 1 und 2 zusammen, so ist erkennbar, daß es sich bei unseren Patienten mit "langen Verläufen" im Prinzip um ein sehr homogenes Kollektiv junger Männer mit überwiegendem SHT handelt.

Tab. 3 bezieht sich wieder auf das Kollektiv der 8 Patienten von Tab. 1 und Tab. 4 auf die Patienten der Tab. 2. Diese Tabellen enthalten Daten zur Beatmungszeit, zur Anwendung von Diuretika und zu den durchgeführten operativen Eingriffen. Es wird deutlich, daß alle Patienten mit "langen Verläufen" in den ersten Tagen nach dem Unfall maschinell beatmet wurden. Die Beatmungszeit betrug zwischen 10 und 40 Tagen. Diuretika wurden nur in den seltensten Fällen bei klinischer Notwendigkeit verordnet. Weiterhin ist aus den Tab. 3 und 4 ersichtlich, daß alle, mit ausnahme von 3 Patienten mit "langen Verläufen", sich einem oder mehreren, zum Teil recht ausgedehnten operativen Eingriffen unterziehen mußten. Aus diesem Kollektiv überlebten alle Patienten die unmittelbare posttraumatische Phase. Allerdings verstarb der älteste Patient mit einem "langen Verlauf" im Alter von 61 Jahren 4 Monate nach dem Unfall an progredientem Herz-Kreislauf- und Nierenversagen.

In den Tab. 5 bis 7 stellen wir die 30 Patienten vor (Nr. 16 bis 45), die nur kurze Zeit auf der Intensivstation verweilten ("kurze Verläufe"). Von diesen haben wir Geschlecht, Alter, Beobachtungszeitraum und Diagnose erfaßt. Der längste Beobachtungszeitraum in dieser Gruppe betrug 15 Tage. Bei den Patienten Nr. 16 bis 45 wurde neben den Grundgrößen noch Phosphat im Plasma und im Urin gemessen. Bei den Patienten Nr.36 bis 40 wurde zusätzlich ionisiertes Calcium und Gesamtcalcium sowie die Plasmaproteinkonzentration mit

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Beobacht.-zeitraum (Tage)	Diagnose
1	40	w	1 - 17	mittleres SHT
2	50	m	1 - 24	mittleres SHT,Stirnhöhlenfraktur, Rippenfrakturen
3	31	m	1 - 24	schweres SHT, Le Fort III, traumat. SAB,Claviculafraktur links, perforierende Augenverletzung rechts
4	24	m	1 - 22	mittleres SHT, Le Fort III, Bulbusruptur rechts, Rippenserienfraktur links VI.-X.,Ulnafraktur, Milzruptur
5	22	m	1 - 22	mittleres SHT,Schädelbasisfraktur, Aortenruptur,Serosaeinriß im Colonbereich, retroperitoneales Hämatom
6	21	m	1 - 45	schweres SHT, epidurales Hämatom, Milzruptur,Leberkapselrisse,Blasenzerreißung,Urethraabriß, vordere Beckenringfraktur
7	26	m	1 - 36	schweres SHT, Impressionsfraktur, rechts temporo parietal, Schädelbasisfraktur
8	43	m	1 - 48	Le Fort III, traumat. SAB, links parietale Impressionsfraktur,Lungenkontusion, Rippenserienfraktur rechts, Hämatothorax, Einriß der A. mammaria, Fraktur 4. BWK, Fibulafraktur links, Claviculafraktur rechts,

Tabelle 1: Kenndaten und Diagnosen der Patienten 1 - 8

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Beobacht.-zeitraum (Tage)	Diagnose
9	34	m	1 - 22	schweres SHT, Radiusfraktur rechts Patellafraktur rechts, Aspiration, perforierende Augenverletzung bds
10	33	m	1 - 18	Kalottenfraktur, Schädelbasisfraktur, Rippenserienfraktur III-V rechts, Fraktur 9. BWK, ARDS
11	61	m	1 - 20	mäßiges SHT, Orbitabodenfraktur rechts, Jochbeinfraktur rechts, Unterkieferfraktur rechts, Rippenserienfraktur V-IX rechts
12	37	m	6 - 32	schweres SHT, Le Fort III, Mandibulafraktur, links, Jochbeinfraktur links, Rippenserienfraktur beidseits, Scapulafraktur, Milzruptur, Leberrisse
13	53	m	1 - 25	mäßiges SHT, Oberarmfraktur links, mediale Knöchelfraktur links, Pneumothorax links, Leberriß, Abriß des oberen Ileums
14	16	m	1 - 23	mäßiges SHT, Jochbeinimpressionsfraktur, Femurtrümmerfraktur rechts, Femurschaftfraktur links, offene US-Trümmerfraktur bds, Radiusfraktur links, Fraktur 3. LWK Pfählungsverletzung
15	22	m	1 - 23	schweres SHT, offene Femurfraktur rechts, offene Tibiafraktur rechts Fibulafraktur rechts, Acetabulumfraktur rechts, Symphysensprengung

Tabelle 2: Kenndaten und Diagnosen der Patienten 9 - 15

Patient	Beatmungszeit (Tage)	Diuretika (Tage)	Operation
1	1 - 14	Lasix (2) Mannit (4)	-
2	1 - 16	Lasix (2)	-
3	1 - 12	Lasix (11) Mannit (5)	Frontobasisrevision und fronto-maxilläre Aufhängung (16.)
4	1 - 19	Lasix (1)	Splenektomie (0.) Tracheotomie (1.) Frontobasisrevision (13.)
5	1 - 10	Diamox (1)	Thorakotomie,Laparotomie (0.) Mandibulaosteosynthese (18.)
6	1 - 31	Lasix (3) Mannit (4)	Splenektomie (0.), Entlastung eines epiduralen Hämatoms (6.) Blasenrevision, Ureterschienung (14.)
7	1 - 28	-	Tracheotomie, Frontobasisrevision rechts (1.) Ventrikelkatheter (8.)
8	0 - 40	Lasix (3) Mannit (3)	Thorakotomie,Entlastung eines epiduralen Hämatoms (5.)

Tab. 3: Beatmungszeit, Operationen der Patienten 1 - 18

Patient	Beatmungszeit (Tage)	Diuretika (Tage)	Operation
9	1 - 22	Lasix (2)	Osteosynthese Patella und Radius, Tracheotomie (1.) Orbitabodenrevision, frontomaxilläre Aufhängung (18.)
10	1 - 13	Lasix (3)	Thoraxdrainage, Swan-Ganz-Katheter (1.)
11	1 - 19	Lasix (5)	Tracheotomie, intermaxilläre Verschnürung, Orbitarevision, Jochbeinrevision (12.)
12	6 - 32	Lasix (11)	Osteosynthese der Mandibula (16.)
13	1 - 16	-	Osteosynthese linker Oberarm (0.)
14	1 - 13	Lasix (1)	Osteosynthese beider Oberschenkel, Fixateur externe beider Unterschenkel (0.) Tracheotomie (1.) Jochbeinrevision (11.)
15	1 - 11	Mannit (1)	Femur- und Tibiaverplattung (0.) Symphysenverplattung (19.)

Tab. 4: Beatmungszeit, Operationen der Patienten 9 - 15

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Beobacht.-zeitraum (Tage)	Diagnose
16	21	m	3 - 12	isoliertes mittleres SHT
17	20	m	2	offene Rhinobasisfraktur bei Le Fort III, Unterkieferfraktur
18	68	w	2 - 3	traumat. SAB, Hämatopneumothorax, Rippenserienfraktur, Beckenfraktur
19	18	w	3 - 5	leichtes SHT, Spannungspneumothorax, Oberschenkelfraktur
20	24	w	3 - 9	stumpfes Thoraxtrauma
21	22	m	4 - 5	Thoraxtrauma
22	38	m	3 - 13	Thoraxtrauma, Wirbelfraktur
23	21	m	5	stumpfes Bauchtrauma
24	18	m	1 - 6	leichtes SHT
25	22	w	3 - 5	schweres SHT

Tabelle 5: Kenndaten und Diagnosen der Patienten 16 - 25

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Beobacht.-zeitraum (Tage)	Diagnose
26	18	m	2 - 4	Le Fort III, stumpfes Bauchtrauma, Tibiafraktur, Radiusfraktur
27	45	m	2 - 3	Verbrennung 70 %
28	21	m	1	leichtes SHT, Thoraxtrauma
29	40	m	5 - 7	Le Fort III, Tibiakopffraktur
30	49	m	1 - 15	Contusio cordis, Rippenserienfraktur, stumpfes Bauchtrauma
31	21	w	2 - 5	Nasenbeinfraktur, Scapulafraktur, Oberschenkelfraktur beidseits
32	61	m	1 - 3	Contusio cerebri, Skalpverletzung
33	20	m	3 - 6	isoliertes SHT
34	20	m	1 - 3	Le Fort III, Femurfraktur
35	21	w	1 - 8	Schädelfraktur links temporal, Kontusionsblutung links temporal, Bänderriß rechtes Kniegelenk

Tabelle 6: Kenndaten und Diagnosen der Patienten 26 - 35

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Beobacht.-zeitraum (Tage)	Diagnose
36	19	w	1 - 3	stumpfes Bauchtrauma, Clavicula-fraktur rechts
37	23	m	1 - 3	Oberschenkelschaftfraktur links
38	51	w	1 - 3	Stirnhöhlenimpressionsfraktur rechts, Nasenbeinfraktur, Ober-kieferfraktur rechts, Orbitadach-fraktur rechts
39	26	m	1 - 2	epidurales Hämatom, offene Im-pressionsfraktur links frontal
40	17	m	1 - 2	offene Oberschenkelfraktur links, offene Patellafraktur links, Un-terschenkeltrümmerfraktur links, Olekranonfraktur links
41	17	m	1 - 13	leichtes SHT, Schädelbasisfraktur, offene Unterkieferfraktur, Ober-schenkelfraktur links
42	44	m	1 - 11	Rippenserienfraktur rechts V-X, Pneumothorax rechts, Prostataein-riß
43	29	m	1 - 5	Rippenserienfraktur II-IV links, Hüftgelenkfraktur links, Ulna-fraktur links, Patellafraktur links, Sprunggelenkfraktur rechts
44	82	m	1 - 8	SHT, Jochbeinfraktur rechts, Rip-penserienfraktur links,Rippenfrak-tur rechts, Schambeinfraktur rechts, Milzruptur
45	27	m	1 - 12	sehr schweres SHT, Oberarmschaft-fraktur rechts, stumpfes Bauch- und Thoraxtrauma

Tabelle 7: Kenndaten und Diagnosen der Patienten 36 - 45

Albumin- und Globulinanteilen. Bei den Patienten Nr. 41 bis 45 erfolgten darüberhinaus noch Messungen der Plasmaspiegel von PTH und Cortisol. Bei diesen 30 Patienten mit "kurzen Verläufen" handelte es sich um 22 Männer und 8 Frauen. Der Median für das Lebensalter betrug 22 Jahre (Bereich 17 bis 82 Jahre) und für die Beobachtungszeit 3 Tage (Bereich 1 bis 15 Tage). Drei von diesen 30 Patienten sind verstorben, und zwar eine 22-jährige Frau und ein 27-jähriger Mann am Hirntod bei schwerstem SHT am 5. bzw. 12. Tag nach dem Unfall und der 82-jährige Patient Nr. 29 mit SHT, Milzruptur und multiplen Frakturen am 8. Tag nach dem Unfall an progredientem Herz- und Kreislaufversagen. Aus den Tab. 5 bis 7 wird deutlich, daß die Patienten mit "kurzen Verläufen" bezüglich Lebensalter, Überwiegen des männlichen Geschlechts und Verletzungsart (große Häufigkeit des SHT) denen mit "langen Verläufen" durchaus vergleichbar waren.

2.2. Probengewinnung und Meßmethoden

Der Urin wurde in 24-Stunden-Perioden von 6.00 bis 6.00 Uhr gesammelt, wobei wir jeweils am Ende der Sammelperiode eine Plasmaprobe entnahmen. Aus diesem Untersuchungsmaterial ergaben sich die "Grundparameter" entsprechend dem Computerbogen der Abb.1. Zusätzlich wurde bei allen Patienten am frühen Vormittag jeweils zwischen 8.00 und 9.00 Uhr eine punktuelle Urinprobe aus dem Blasenkatheter zusammen mit einer weiteren Plasmaprobe entnommen, die zur Bestimmung der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4$/GFR, siehe unten) diente. Zum gleichen Zeitpunkt

entnahmen wir bei den entsprechenden Patienten Blut zur Bestimmung des ionisierten Calciums, der Plasmaproteine und von PTH und Cortisol. Die Blutabnahmen erfolgten in der Regel aus zentralvenösen oder arteriellen Kathetern. Das Blut wurde sofort zentrifugiert und Plasma bzw. Serum abpipettiert.

Im einzelnen führten wir folgende Messungen durch:

a) Osmolarität (Gefrierpunktserniedrigung, Osmometer, Fa. Advanced Instruments),

b) Natrium und Kalium (Flammenfotometer, Fa. IL),

c) Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentration im Plasma und im 1 : 10 verdünnten Urin (Harnstoff-, Kreatinin- und Glukoseanalyzer 919, Fa IL). Glukose wurde nach der Trinderreaktion (Oxydase-Peroxydase), Harnstoff mit Hilfe der Urease-Glutamat-Dehydrogenase- und Kreatinin nach der Jaffè-Reaktion (mit Pikrinsäure) bestimmt,

d) anorganisches Phosphat im Plasma (Molybdatmethode, Fa. Merck, Spektralfotometer Super Scan 3, Fa. Varian),

e) ionisiertes Calcium im Vollblut (ionenselektive Elektrode, ICA I, Fa. Radiometer, Kopenhagen). Dies Gerät mißt neben der Aktivität des ionisierten Calciums den pH-Wert des Vollbluts und führt eine Korrektur der aktuellen Calciumaktivität auf pH = 7,40 durch. Wir haben im folgenden ausschließlich diesen auf pH = 7,40 korrigierten Wert für das ionisierte Calcium im Vollblut verwendet,

f) Gesamtcalciumkonzentration im Plasma (Atomabsorption, Atomabsorptionspektrofotometer 323, Fa. Perkin-Elmer),

g) Plasmaproteinkonzentration (Biuretmethode, Fa. Boehringer, Fotometer Eppendorf, PCP 121),

h) Elektrophorese der Plasmaproteine (Pherostat 273, Fa. IL),

i) PTH-Konzentration im Serum (radioimmunologische Bestimmung des C-terminalen Parathormons, Fa. Byk-Mallinckrodt),

k) Cortisol-Konzentration im Serum (radioimmunologische Bestimmung, Fa. Rohm und Haas). Parathormon und Cortisol wurden im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern (Vorstand: Prof. Dr. M. Knedel) bestimmt.

2.3. Berechnungen

Das Harnzeitvolumen errechnete sich als

$$HV = \frac{\text{24-h-Harnvolumen}}{1440} \quad \text{(ml/min)}$$

Für die Berechnung der Clearance von Kreatinin, Phosphat und Natrium verwendeten wir die allgemeine Clearanceformel

$$C = U/P \times HV,$$

wobei die Clearance C definiert ist als Produkt aus dem Verhältnis der mittleren Urin- (U) und Plasmakonzentra-

tion (P) des jeweiligen Stoffes mit dem Harnzeitvolumen (HV) in ml/min. Als Plasmawert dienten die Mittelwerte der zu Beginn und am Ende einer 24-Stunden-Urinsammelperiode gemessenen Werte. Bei kurzen Sammelperioden wurde in der Regel eine einzige zugehörige Plasmaprobe verwendet.

Die Exkretionen werden im allgemeinen als Produkt aus Harnkonzentration eines Stoffes und dem Harnzeitvolumen berechnet. Die osmolare Exkretion pro 24 Stunden errechnete sich demnach als

$$\text{Osmol-Ex} = 24\ \text{h}\ \text{HV} \times \text{Uosmol}\ (\text{mosm}/24\ \text{h}).$$

Die Urinosmolarität setzt sich aus den Konzentrationen der verschiedenen osmotisch wirksamen Substanzen wie Natrium, Kalium, Harnstoff und Glukose und zu einem geringen Anteil von Kreatinin, Calcium, Magnesium und anderem zusammen. Analog zur osmolaren Exkretion wurden die Exkretionen von Harnstoff, Natrium, Phosphat, Calcium und Glukose bestimmt. Die Bilanzierung von Wasser, Natrium, Stickstoff und Phosphat errechnete sich als Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr. Bei den Ausfuhren wurde nur die renale Exkretion berücksichtigt, nicht aber Ausscheidungen über Faeces, Schweiß und anderes. Die Zufuhr von Stickstoff bestimmten wir anhand des von den Herstellern angegebenen Stickstoffgehalts der jeweiligen Lösungen. War nur der Proteingehalt vermerkt, so errechnete sich der Stickstoffanteil nach der Formel:

$$\text{Stickstoffgehalt} = \frac{\text{Proteingehalt}}{6{,}25}\ .$$

Tab. 8 zeigt den Kalorien- und Stickstoffgehalt der von uns verwendeten Nährlösungen. Wir konnten bei unseren Patienten auch zuverlässige Bilanzen für Natrium und bedingt auch für Phosphat erstellen, da alle Patienten in den ersten Tagen parenteral und dann zusätzlich durch Sondenkost ernährt wurden. Der Natrium- und Phosphatgehalt der Arzneimittel, der Infusionen und der Sondenkost konnte ohne weiteres aus den Konzentrationen und den zugeführten Mengen berechnet werden. Die Phosphatbilanzen erstellten wir nur dann, wenn die Patienten genormte Sondenkost erhielten. Sobald sondengängige Normalkost gegeben wurde, brachen wir die Bilanzierung ab, weil der Phosphatgehalt dieser Nahrung nicht mehr exakt bestimmbar war. Tab. 9 zeigt den Natrium- und Phosphatgehalt von genormter Sondenkost, Infusionen und Medikamenten.

Die fraktionelle Exkretion von Natrium und Phosphat errechneten wir als Verhältnis von Natrium- bzw. Phosphatclearance zur Kreatininclearance, die ja als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angesehen werden kann. Die fraktionellen Exkretionen (FeNa und $FePO_4$) besagen demnach, wieviel Prozent von dem in den Nieren glomerulär filtrierten Natrium bzw. Phosphat tatsächlich im Endharn ausgeschieden werden. Der Rest wird tubulär rückresorbiert:

$$FeNa = \frac{CNa}{C_{Kreat}} = \frac{UNa \times HV \times P_{Kreat}}{PNa \times U_{Kreat} \times HV} = U/P_{Na} \times P/U_{Kreat}$$

und

$$FePO_4 = \frac{CPO_4}{C_{Kreat}} = \frac{UPO_4 \times HV \times P_{Kreat}}{PPO_4 \times U_{Kreat} \times HV} = U/PO_4 \times P/U_{Kreat}$$

Präparat	Kaloriengehalt (kcal/l)	Stickstoffgehalt (g/l)
Laevulose 2,5 %	100	
5 %	200	
Glucose 5 %	200	
10 %	400	
20 %	800	
40 %	1600	
50 %	2000	
Deltatrisolut® 24 LGX (FG x 24)	1000	
40 LGX (FG x 40)	1600	
Intralipid® 10 %	1100	
Aminohek® 10 %	410	15,0
Hepaminok®	365	13,35
Fresubin®	1000	6,1
Biosorbin MCT®	1000	6,1
Compleat B® (Nutrodrip)	1068	6,8
Schleimsuppe	144	0,8

Tabelle 8: Stickstoff- und Kaloriengehalt der Infusionen und Nährlösungen

Infusionslösungen	Na-Gehalt (mmol/l)	PO_4-Gehalt (mmol/l)
NaCl	154	
Na HCO_3 0,9%	1000	
Na H_2PO_4 (1 molar)	1000	1000
Trapanal^R (50 mg/ml)	400	
Tutofusin^R	140	
Rheomacrodex^R	140	
Humanalbumin 5%	90	
Humanalbumin 20%	140	
Humanalbumin 4%	156	
Fresh-frozen-plasma (durchschnittlicher gemessener Proteingehalt 5,95 g/100 ml)	167	
Sondenkost		
Nutrodrip (Compleat B)	55	46,6
Biosorbin MCT	42,5	19,0
Fresubin	33	24,2
Antibiotika		
Metronidazol (Flagyl^R) Flaschen à 100 ml	137	
Piperacillin (Pipril^R)	2 mmol/g	
Cefotaxim (Claforan^R)	3 mmol/g	
Azlocillin (Securopen^R)	3 mmol/g	
Mezlocillin (Baypen^R)	3 mmol/g	
Fosfocillin (Fosfocin^R)	14,5 mmol/g	
Penicillin G	14 mmol/10 Mega	

Tabelle 9: Natriumgehalt und Phosphat der bei unseren Patienten verwendeten Infusionslösungen, Sondennahrungen und Antibiotika

2.4. Das theoretische Konzept der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$)

Eng verknüpft mit dem Konzept der fraktionellen Exkretion ist der Begriff des $TmPO_4/GFR$, des theoretischen Schwellenwerts der Phosphatkonzentration im Plasma. Phosphat wird bekanntlich in der Niere glomerulär frei filtriert und überwiegend im proximalen Tubulus rückresorbiert (13). Die Rückresorption unterliegt, ähnlich wie die von Glukose oder Bikarbonat, einem Transportmaximum ($TmPO_4$) mit einem Schwellenwert, eben dem $TmPO_4/GFR$. Wird dieses $TmPO_4$ überschritten, steigt die Phosphatausscheidung durch den Harn linear mit der Zunahme der Plasmaphosphatkonzentration an. Abb. 2 (nach BIJVOET, 13) zeigt das Verhältnis von UPO_4 x HV (mg/min) und PPO_4 (mg/100 ml) bei einer gesunden Person im nüchternen Zustand und während einer Phosphatinfusion. Die gleichen Verhältnisse sind für Inulin zum Vergleich abgebildet, weil Inulin vollständig glomerulär filtriert und im Tubulussystem der Niere weder sezerniert noch rückresorbiert wird. Inulin wird also in derselben Menge in der es glomerulär filtriert wird, renal ausgeschieden:

$$\text{Plasma-Inulin} \times GFR = \text{Urin-Inulin} \times HV.$$

Die Kennlinie in Abb. 2 für Inulin ist also identisch mit dem Glomerulumfiltrat:

$$GFR = \frac{U_{In} \times HV \times 100}{P_{In}} \quad \text{(ml/min)}.$$

Die GFR beträgt in diesem Fall also konstant 100 ml/min. Die Kennlinie für Phosphat verläuft verschieden von der

für Inulin, nämlich parallel und nach rechts und unten verschoben. Wären die beiden Linien identisch, so würde dies bedeuten, daß alles glomerulär filtrierte Phosphat ausgeschieden wird. Die parallel und nach rechts und unten verschobene Kennlinie für Phosphat bedeutet aber, daß ein Teil des glomerulär filtrierten Phosphats tubulär rückresorbiert wird, daß also die Exkretionsrate immer geringer ist als die Filtrationsrate, und zwar mit einem Wert, der in der Abb. 2 durch die Länge der senkrechten Linie (Strecke AB) mit dem Symbol $TmPO_4$ dargestellt ist. Dieser Wert gibt die rückresorbierte Phosphatmenge pro Zeiteinheit (hier in mg/min) an. Bei allen Plasmaspiegeln, bei denen Messungen durchgeführt wurden, ist die rückresorbierte Phosphatmenge konstant und entspricht der maximal möglichen tubulären Phosphatresorption oder dem tubulären Transportmaximum von Phosphat ($TmPO_4$). Wechselt das Glomerulumfiltrat, bleibt das $TmPO_4$ nicht mehr konstant, sondern ist dann linear mit der GFR korreliert (glomerulo-tubuläre Balance). Der Schnittpunkt der Phosphatkennlinie in Abb. 2 mit der Abszisse kennzeichnet den theoretischen Plasmaphosphatspiegel ("theoretical renal phosphate threshold", BIJVOET 1969, 12, "theoretischer renaler Phosphat-Schwellenwert"), bei dem die tubuläre Phosphatrückresorption praktisch 100% vom filtrierten Load beträgt. Bei dieser Schwellenwertkonzentration wird theoretisch ein phosphatfreier Urin ausgeschieden. Der Wert dafür schwankt normalerweise zwischen 0,8 und 1,5 mmol/l. Da beim theoretischen renalen Phosphatschwellenwert (P thresh) das gesamte filtrierte Phosphat rückresorbiert wird und diese rückresorbierte Menge entsprechend Abb. 2 dem tu-

bulären Transportmaximum für Phosphat ($TmPO_4$) entspricht, gilt folgende Beziehung:

$$TmPO_4 = P_{thresh} \times GFR$$

Durch Umformung ergibt sich:

$$P_{thresh} = TmPO_4/GFR \text{ (mg/100 ml) oder (mmol/l).}$$

Der theoretische Schwellenwert ist also definiert als tubuläres Transportmaximum von Phosphat bei der jeweiligen glomerulären Filtrationsrate. Der Wert dafür läßt sich relativ problemlos ermitteln, wenn man den Plasmaphosphatspiegel eines Patienten zu der fraktionellen Phosphatexkretion ($FePO_4$) in Beziehung setzt. $FePO_4$ bestimmt man aus einer zur gleichen Zeit punktuell gewonnenen Urinprobe mittels oben angegebener Formel. Die Berechnung des $TmPO_4/GFR$ hängt von der Größe von $FePO_4$ ab:

- liegt der Wert von $FePO_4$ über 0,20, dann ist

$$TmPO_4/GFR = (1 - FePO_4) \times PPO_4 ,$$

- liegt der Wert von $FePO_4$ unter 0,20, dann ist

$$TmPO_4/GFR = PPO_4 \times e^{P},$$

wobei

$$p = 10,318 \times (FePO_4)^2 - 5,1848 \times FePO_4 + 0,4022$$

ist. Die Größe des $TmPO_4/GFR$ kann aber auch aus einem Nomogramm nach WALTON und BIJVOET (117) ohne Berechnung abgelesen werden.

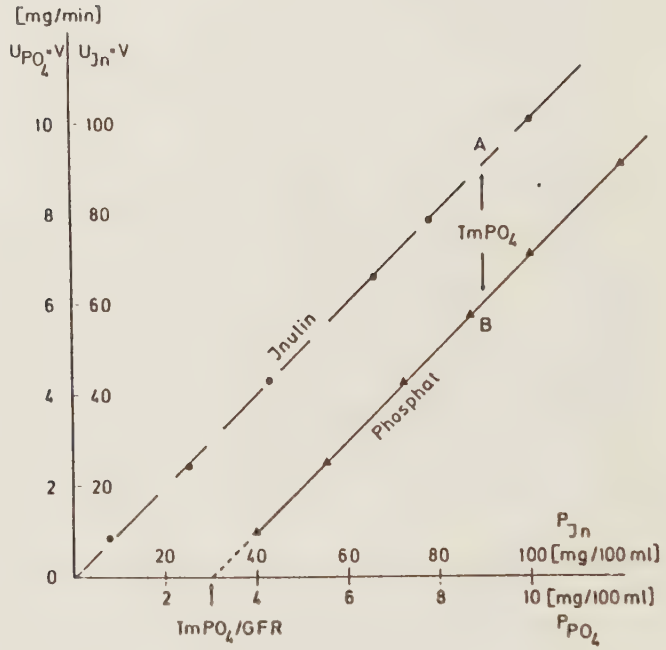

Abb. 2: Verhältnis zwischen der Exkretionsrate und der Konzentration im Plasma für Inulin und für Phosphat bei steigenden Plasmaspiegeln (nach BIJVOET, 1980). Einzelheiten siehe Text.

2.5. Darstellung der Befunde

Zeichnerisch haben wir alle Parameter gegen die Zeit in Tagen nach dem Trauma dargestellt. Wir haben Sammel- und Einzeldarstellungen des Kollektivs abgebildet. Die Einzeldarstellungen dienen der Ergänzung der Sammeldarstellungen und damit der Dokumentation und der isolierten Betrachtung von besonders interessanten Patientenverläufen. Die gestrichelten Linien in den Einzeldarstellungen überbrücken Tage, an denen keine Messungen vorgenommen werden konnten. Für die Sammeldarstellungen verwendeten wir den Median (durchgezogene Linie in den Zeichnungen), den Maximalwert und dem Minimalwert (gestrichelte Linien).

Zur Definition des Medians: Dieser ist der Wert, der in der Mitte aller Werte liegt, sodaß nicht mehr als die Hälfte aller Werte kleiner als der Median ist. So ist bei den Zahlen 1, 2, 3, 4, 40 (ungerade Anzahl der Stichproben) die Zahl 3 der Median. Liegt dagegen eine gerade Anzahl von Stichproben vor, wie z.B. 1, 2, 3, 4, 5, 40, so ist der Median das arithmetische Mittel der beiden in der Mitte liegenden Zahlen, also in diesem Falle das Mittel der Zahlen 3 und 4, nämlich 3,5.

Der Vorteil der Verwendung des Medians liegt darin, daß starke Schwankungen der Meßwerte die zentrale Tendenz nicht stark verfälschen. Fällt z.B. bei wenigen Messungen ein Wert völlig aus der Reihe, so würde dieser den arithmetischen Mittelwert stark beeinflussen. Der Median hingegen bleibt durch einen einzelnen Extremwert weitgehend unberührt. Starke

Schwankungen der Werte würden bei Verwendung des Mittelwerts auch zu unverhältnismäßig hohen Standardabweichungen führen, was sich besonders bei der Auswertung der Bilanzen unseres Patientenkollektivs zeigte.

3. Ergebnisse

3.1. Wasser und Osmolaritäten

3.1.1. Wasserzufuhr und Wasserbilanz

Wie schon dargelegt, werden in den folgenden Abbildungen die Befunde als Mediane (dicke durchgezogene Linien) mit ihren Maximal- und Minimalwerten (gestrichelte Linien) unseres Basiskollektivs der "langen Verläufe" dargestellt. In Abb. 3 sind Wasserzufuhr und Wasserbilanz ersichtlich. Im Durchschnitt erhielten die Patienten ungefähr 4 Liter Flüssigkeit zugeführt, hierbei ist aber nicht die sogenannte endogene Flüssigkeitszufuhr berücksichtigt, die als Oxydationswasser beim Abbau von Fett, Kohlenhydraten und Proteinen anfällt. Bei einer täglichen Kalorienzufuhr von 3.200 kcal (siehe Abb. 11) und der üblichen Nahrungszusammensetzung aus Protein, Fett und Kohlenhydraten im Verhältnis von etwa 1 : 1 : 4 beträgt das Oxydationswasser ca. 370 ml/24 Stunden. Des weiteren wird bei einer katabolen Stoffwechselsituation, d.h. beim Untergang körpereigenen Gewebes, dem Extrazellulärraum des Körpers intrazelluläres Wasser zugeführt, das aus den untergegangenen Zellen stammt (bis zu 1000 ml pro Tag) (104). Neben diesem sozusagen "endogenen Wassergewinn" blieb auch die Flüssigkeit unberücksichtigt, die den beatmeten Patienten durch alveolengängige Befeuchtung aus den Respiratorverneblern zugeführt wurde (bis zu 300 ml/24 h) (110). So könnte insgesamt diese von uns nicht erfaßte Flüssig-

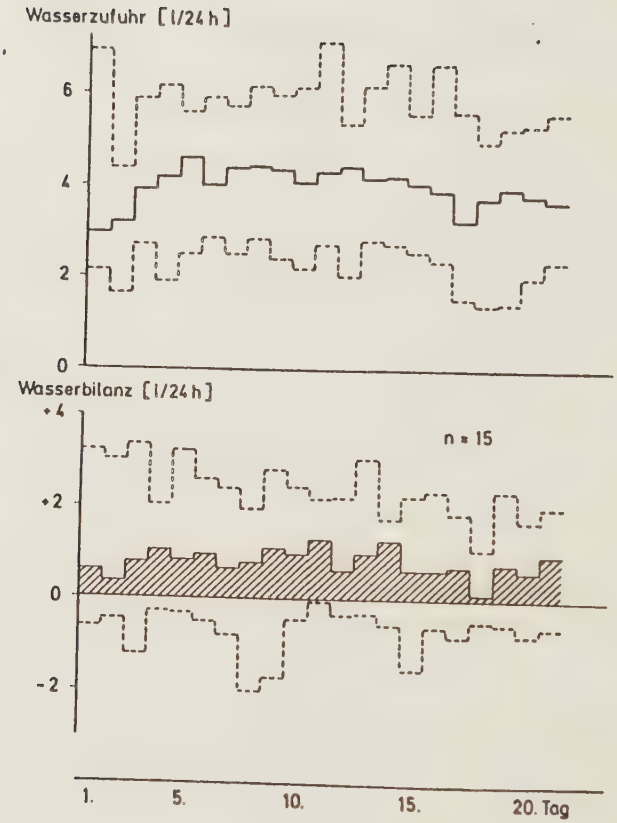

Abb. 3: Wasserzufuhr und Wasserbilanz bei den 15 Patienten des "Basiskollektivs" über den Beobachtungszeitraum von 21 Tagen in 1/24 Stunden.

keitszufuhr theoretisch pro Tag etwa 1,5 l betragen haben, womit die Wasserbilanz, die im Schnitt mit ca. 800 ml/24 h positiv war (siehe schraffiertes Feld in Abb. 3 unten), um einen entsprechenden Betrag positiver gewesen wäre. Berücksichtigt man aber die nicht meßbaren Flüssigkeitsverluste über Faeces, Lunge und Haut, die allein für die perspiratio insensibilis bei Intensivpflegepatienten 1200 bis 1500 ml/Tag und bei starkem Schwitzen bis zu 2000 ml/Tag betragen können, so kommt man zu dem Ergebnis, daß der angegebene Median für die Flüssigkeitsbilanz eher näher an Null gelegen haben könnte. Insgesamt darf man demnach wohl annehmen, daß die Wasserbilanz unserer Patienten in den ersten drei Wochen nach Unfall eher ausgeglichen war.

3.1.2. Harnzeitvolumen, Urinosmolarität und osmolare Exkretion

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, lag das Harnzeitvolumen unserer Patienten im Mittel bei ca. 2,5 bis 3 l/24 h. Die Minimalwerte von ca. 1,5 l/24 h entsprechen einem Harnzeitvolumen von ca. 1 ml/min. Keiner der Patienten entwickelte also eine länger dauernde Oligurie (weniger als 0,5 ml/min). Akute oligurische Phasen wurden je nach klinischer Situation durch Volumensubstitution, Diuretika oder durch inotrope Substanzen (besonders Dopamin) behandelt. Die relativ hohe Urinausscheidung wird, unter physio-

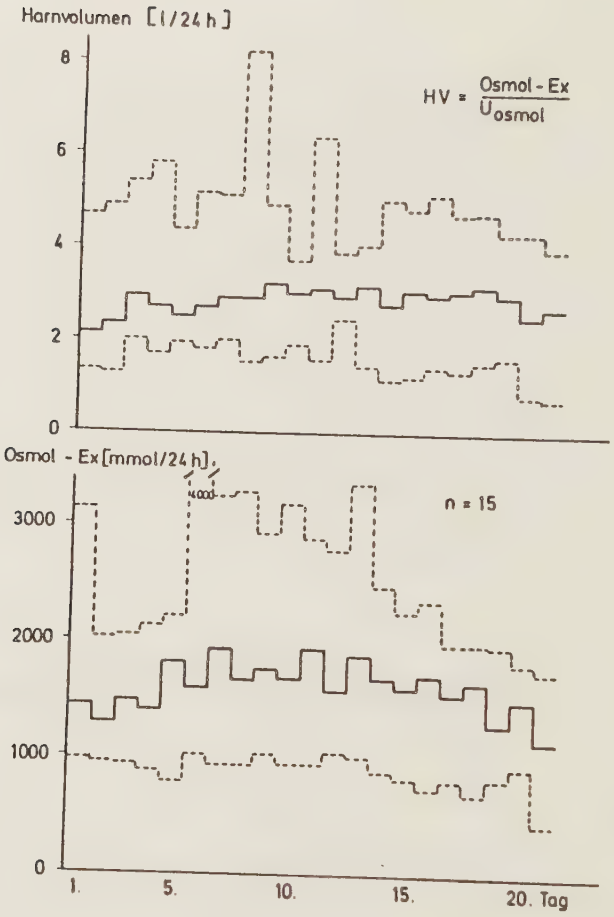

Abb. 4: 24-Stunden-Harnvolumen und osmolare Exkretion des "Basiskollektivs". Das Harnzeitvolumen kann laut angegebener Formel als Quotient aus osmolarer Exkretion und Urinosmolarität während der Sammelperioden aufgefaßt werden.

logischen Gesichtspunkten betrachtet,verständlich, wenn man gleichzeitig die osmolare Exkretion (siehe Abb. 4 unten) betrachtet. Diese war in der Regel mit im Mittel ca. 1800 mosm/24 h etwa doppelt so hoch, wie die eines gesunden Erwachsenen. Der Normalwert für die osmolare Exkretion einer Normalperson beträgt etwa 800 mosm/24 h (126), und in Abb. 4 unten wird deutlich, daß bei unseren Patienten sogar die Minima oberhalb dieses Wertes lagen. Die hohe osmolare Exkretion der von uns untersuchten Patienten beruht im wesentlichen auf einer vermehrten Harnstoffexkretion, die etwa 50 bis 60% der gesamten osmolaren Exkretion ausmachte. Wie später noch näher ausgeführt wird (siehe Abb. 10), war nämlich die Harnstoffausscheidung im Zuge der posttraumatischen Katabolie beträchtlich erhöht. Beträgt also die osmolare Exkretion im Mittel etwa 1800 mosm/24 h, so ist eine Urinosmolarität von etwa 1800 : 3 = 600 mosm/l erforderlich, wenn erstere in einem Urinvolumen von ca. 3 l/24 h ausgeschieden werden soll. In der Tat zeigt die Abb. 5 unten, daß bei den von uns untersuchten Patienten die mittlere Urinosmolarität recht exakt bei 600 mosm/l lag. Am ersten Tag nach dem Trauma betrug der Median der Urinosmolarität etwa 620 mosm/l, fiel am zweiten Tag auf Werte unter 500 mosm/l ab, stieg langsam wieder, bis er seinen höchsten Wert von ca. 650 mosm/l am 6. Tag erreichte, und fiel dann ab dem 13. Tag langsam und kontinuierlich ab. Die Abnahme der Urinosmolarität ab dem 14. Tag rührt daher, daß bei konstanter Wasserzufuhr und ausgeglichener Flüssigkeitsbilanz

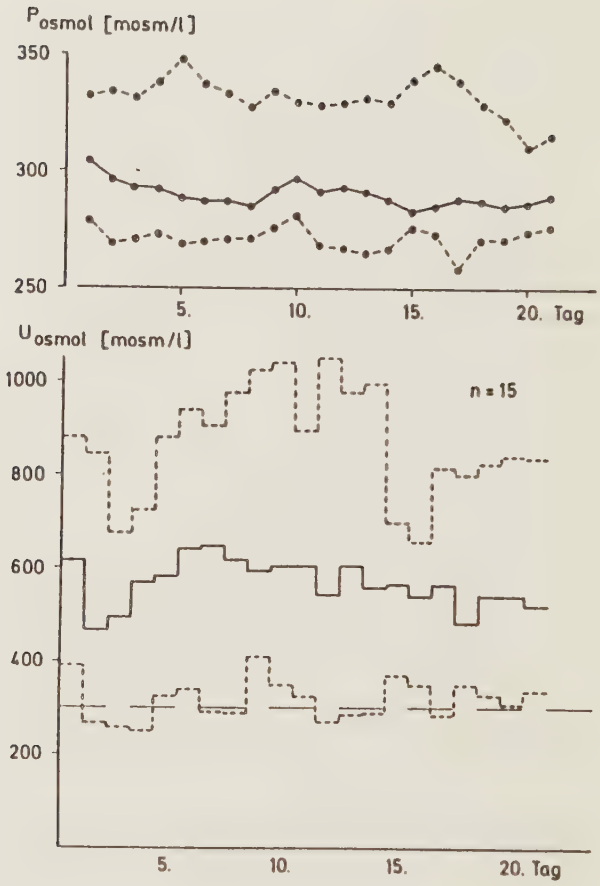

Abb. 5: Verhalten von Plasmaosmolarität und Urinosmolarität des "Basiskollektivs".

das Harnzeitvolumen konstant blieb und bei abnehmender osmolarer Exkretion (siehe Abb. 4 unten) damit zwangsläufig die Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen im Urin abnahm. Der mittlere Wert der Urinosmolarität lag zwischen 500 und 600 mosm/l, was für eine gute Harnkonzentrierung spricht. Die typische Urinosmolarität unter Normalbedingungen bewegt sich zwischen 600 und 800 mosm/l. Die Minima fanden sich zwischen 250 und 350 mosm/l. Es sei noch angemerkt, das bei Isosthenurie, das heißt bei Urinosmolaritäten im Bereich der Plasmaosmolarität (um 300 mosm/l, U/Posm um 1,0) für die Elimination eines "osmolaren Loads" von 1800 mosm/24 h, wie es für die von uns untersuchten Patienten typisch war, ein Harnzeitvolumen von 1800 : 300 = 6 1/24 erforderlich wäre.

3.1.3. Plasmaosmolarität

Abbildung 5 oben zeigt die Plasmaosmolarität mit Werten knapp über dem Normbereich (285 $\pm$ 5 mosm/l) in der frühen Phase nach dem Unfall. Ab dem 4. Tag hielten sich die Mittelwerte dann über die gesamte Beobachtungszeit in diesem Bereich. Die oftmals hohen Werte bei einigen Patienten (siehe die Maxima in Abb. 5) zeigen, daß in diesen Fällen die Flüssigkeitszufuhr nicht der hohen osmolaren Exkretion und dem damit verbundenen Wasserverlust adäquat war. Dies beinhaltet, anders formuliert, daß den in Rede stehenden Patienten durch das hohe "osmolare Load" sozusagen eine Osmodiurese aufgezwungen wurde, die bei eher

restriktiver Flüssigkeitszufuhr zur kumuliert negativen Wasserbilanz und zur Konzentrationszunahme der osmotisch aktiven Substanzen im extrazellulären Raum (EZR) führte.

Die Plasmaosmolarität (und damit die Tonizität des EZR) wird weitgehend durch die Plasmanatriumkonzentration, aber auch durch Plasmaharnstoff, Blutzucker und Plasmakalium beeinflußt. Nimmt man einen Plasmanatriumwert von 150 mmol/l an, so führt nach der Formel

$$P_{osmol} = (P_{Na} + P_K) \times 1{,}85 + \frac{P_{Urea}}{6} + \frac{P_{Gluk}}{18} + \text{"Rest"}$$

allein dieser Wert zu einer theoretischen Plasmaosmolarität von 276 mosm/l. Daraus sieht man, wie stark die Plasmaosmolarität von der Plasmanatriumkonzentration abhängt. So zeigten die oben erwähnten Patienten mit einer Hyperosmolarität des Plasmas in der Regel auch eine Hypernatriaemie, und der Verlauf der Kurven der Plasmanatriumkonzentration (Abb. 6 oben) und der Plasmaosmolarität (Abb. 5 oben) zeigt dementsprechend auch einen weitgehend parallelen Verlauf. In speziellen Fällen kann die Hyperosmolarität des Plasmas natürlich auch durch eine überwiegende Zunahme der Plasmaharnstoffkonzentration bei relativ normalem Plasmanatriumspiegel verursacht sein. So stammen in Abb. 5 die Maxima für die Plasmaosmolarität ab dem 7. Tag von einem 37 Jahre alten Patienten (Patient Nr. 12), der während der ganzen Beobachtungszeit eine kompensier-

te Niereninsuffizienz zeigte. Dabei lag die Kreatininclearance um 50 ml/min und der Plasmakreatininspiegel um 2 mg/100 ml. Bei ihm bestanden Plasmaharnstoffspiegel zwischen 100 und 150 mg/100 ml bei einer Plasmanatriumkonzentration, die mit Werten zwischen 145 und 150 mmol/l nur geringfügig über dem oberen Normwert gefunden wurde.

3.2. Natrium

Der Median für den Plasmanatriumspiegel (siehe Abb.6) lag bei unseren Patienten immer im Normbereich von 135 bis 145 mmol/l. Bei den oben erwähnten Patienten mit Dehydratationstendenz war in der Regel in den ersten Tagen nach Trauma eine Hypernatriaemie mit Maximalwerten knapp unter 160 mmol/l zu beobachten. Die Minima bewegten sich in der Regel an der unteren Normgrenze, was einer leichten Hyponatriaemie entspricht, die klinisch nicht relevant war.

Wie schon unter Punkt 2.3. dargelegt, kann die fraktionelle Natriumexkretion (FeNa) als Maß dafür aufgefaßt werden, wieviel von der glomerulär filtrierten Natriummenge tatsächlich ausgeschieden und nicht tubulär rückresorbiert worden ist. Bei einem gesunden Erwachsenen mit einer üblichen Ernährungweise ist eine Natriumausscheidung von 0,5 bis 1% vom filtrierten Load normal. Entsprechend Abb. 6 (unten) lag der Median der fraktionellen Natriumexkretion (auf der

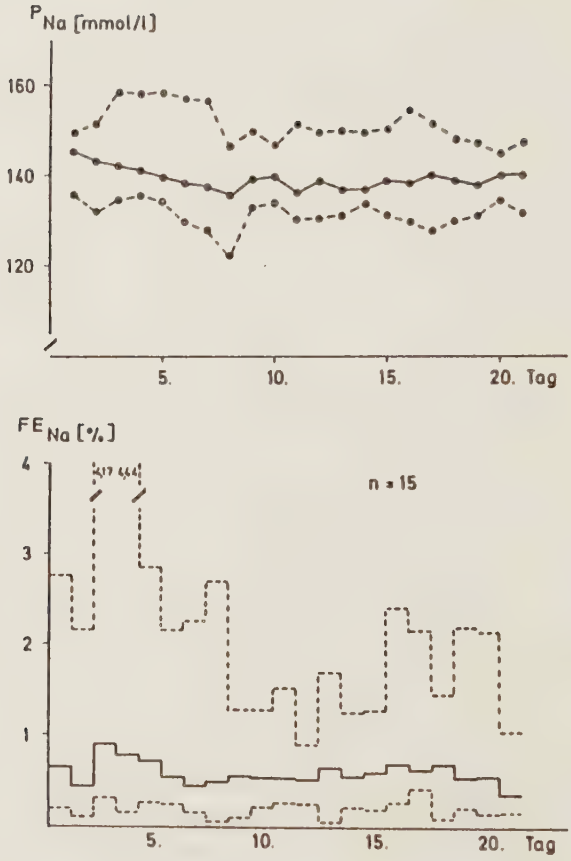

Abb. 6: Plasmanatriumspiegel und fraktionelle Natriumexkretion in Prozent vom filtrierten Load des "Basiskollektivs". Zur Berechnung von FeNa siehe Abschnitt 2.3.

Basis der 24-Stunden-Urinsammelperioden) bei unseren Patienten im Mittel bei etwa 0,5%, was ein völlig normaler Befund ist. Die Minima lagen häufig unter 0,1% vom Load und sind damit Ausdruck einer ausgeprägten Antinatriurese. Die Maxima zwischen 2 und 4% vom Load entsprechen dem Zustand der Natriurese und stehen in Zusammenhang mit gelegentlicher Diuretikagabe oder auch mit einer Volumenexpansion. Wie wir unten noch ausführen werden, neigten die Patienten in den ersten drei Wochen nach dem Trauma zu einer erhöhten Kreatininclearance, das heißt, in der Regel darf nach schwerem Trauma mit einem über die Norm erhöhten Glomerulumfiltrat gerechnet werden. Betrachtet man nun das glomerulär filtrierte Natriumload als Produkt aus Plasmanatriumspiegel und Glomerulumfiltrat, so muß geschlossen werden, daß auch dieses bei unseren Patienten in der Regel über die Norm erhöht war. Um so erstaunlicher ist es, daß, entsprechend Abb. 6, auch von diesem erhöhten Load in der Regel mehr als 99% tubulär rückresorbiert wurden, was ein weiterer Hinweis für eine absolut intakte Nierenfunktion unserer Patienten ist.

Die Natriumzufuhr aus Sondennahrung, Infusionen, Antibiotika und Plasmapräparaten kann recht exakt erfaßt werden (siehe auch Tab. 9). Entsprechend Abb. 7 war sie in den vorliegenden Untersuchungen mit 100 bis 150 mmol/24 h, entsprechend etwa 700 bis 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung, im Mittel eher niedrig. Die Maxima der Natriumzufuhr, die an einigen Tagen zwischen 500 und 800 mmol betrugen, ergaben sich aus notwendigen Korrekturen bei instabilem Kreislauf

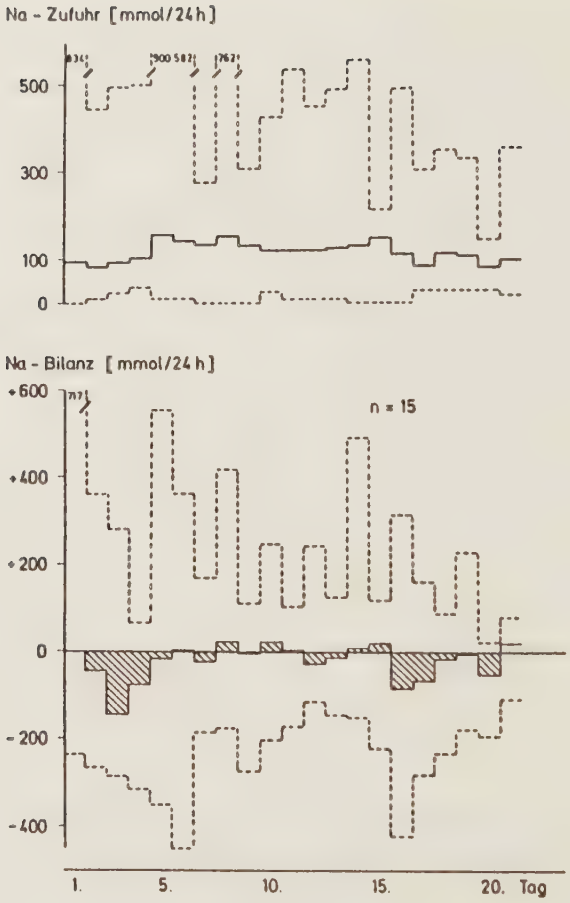

Abb. 7: Natriumzufuhr und Natriumbilanz über die Beobachtungszeit (Mediane der Natriumbilanz sind als schraffierte Felder dargestellt).

oder während Operationen. Aus den Minima ist ersichtlich, daß einige Patienten an bestimmten Tagen auch keine Natriumzufuhr erhielten. Abb. 7 unten zeigt die Natriumbilanz der von uns untersuchten Patienten. Der Median der Natriumbilanz (schraffiertes Feld) war an 13 auswertbaren Untersuchungstagen mehr oder weniger deutlich negativ (der niedrigste Wert fand sich mit -145 mmol am 3. Tag nach dem Unfall) und nur an 7 Untersuchungstagen minimal positiv (der höchste Median fand sich mit +25 mmol am 7. und 9. Tag). Betrachtet man die kumulierte Natriumbilanz, das ist die Aufsummierung der Mediane der täglichen Natriumbilanzen, so ist sie über drei Wochen mit -463 mmol negativ. Die Natriumverluste über Schweiß, Faeces, Magensekret und Drainagen sind nicht exakt erfaßbar und werden meist unterschätzt. Sie gingen, wie bereits erwähnt, in unsere Bilanzrechnungen nicht ein. Hätten sie miterfaßt werden können, so hätte sich daraus zwangsläufig ein kumuliert noch größeres Natriumdefizit ergeben.

Die kumuliert negative Natriumbilanz über 3 Wochen nach schwerem Trauma wurde in ganz ähnlicher Weise in unserem Labor schon von SCHIED (102) und BUTZ (18) beschrieben. Ihre möglichen Ursachen sind immer noch nicht völlig klar. Von den unterschiedlichsten bisher vorgebrachten Theorien scheint uns jedoch die folgende, die die Ausbildung eines sogenannten "dritten Raumes" impliziert, am wahrscheinlichsten zu sein:
Im Zusammenhang mit dem Trauma kommt es in der Regel zu Schock und Gewebszertrümmerung, die nicht selten

bereits am Unfalltag operative Eingriff notwendig machen. Am Tag des Unfalls betragen die Natriumzufuhren in Form von kristalloiden und kolloidalen Lösungen in der Regel über 1000 mmol, wovon ein großer Teil primär retiniert wird, das heißt, das zugeführte Natrium wird am Unfalltag nicht annähernd wieder renal ausgeschieden. Die Natrium- und Wasserretention darf man sich als extrazelluläre Flüssigkeitsansammlungen vorstellen, die sich in Form von Wundödemen im und um das traumatisierte Gewebe (und evtl. in den großen Körperhöhlen) ablagert, wo es für die Zirkulation und den raschen Stoffaustausch nicht nutzbar gemacht werden kann. So nehmen die Patienten im Verlauf eines Unfalls typischerweise auch mehrere Kilogramm an Gewicht zu. Wird dieser "dritte Raum" nicht ausreichend aufgefüllt, so kommt es zur Hypovolaemie. Mit Besserung des Zustandes über die nächsten Tage und Wochen und Abheilung der Verletzungen wird dann diese primäre Natriumretention kontinuierlich renal eliminiert, wodurch die typischerweise kumuliert negativen Natriumbilanzen nach dem Unfall, wie wir sie eben beschrieben haben, erklärlich werden.

Entsprechend Abb. 7 unten kann die Natriumbilanz im Einzelfalle enorm schwanken. So wurden auf der einen Seite Retentionen von mehr als 400 mmol/Tag und auf der anderen Seite auch negative Natriumbilanzen in der gleichen Größenordnung mehrfach beobachtet. Diese starken Schwankungen in der Natriumbilanz entstanden nach unserer Meinung dadurch, daß

nach Schock oder Operationen das Natrium, das in solchen Situationen in Größenordnungen von 500 bis 1000 mmol/Tag verabreicht wird, während der nächsten 24 bis 48 Stunden retiniert und dann erst langsam ausgeschieden wird (siehe oben). Darum entspricht die Ausscheidung an Tagen mit einer vermehrten Zufuhr in der Regel nicht annähernd den Natriumzufuhren. An den darauffolgenden Tagen, also in der Erholungsphase, scheidet der Organismus dann verstärkt Natrium aus, und es kommt zu einer stark negativen Natriumbilanz. Die Schwankungen der Natriumbilanzen in Abb. 7 entstanden also zum Teil vermutlich dadurch, daß sich eine Zeitverschiebung zwischen Natriumzufuhr und Natriumexkretion ergab.

3.3. Plasmakreatinin und Kreatininclearance

Für die Beurteilung der Nierenfunktion ist außer der Konzentrierfähigkeit (Abb. 5) und der fraktionellen Natriumexkretion (Abb. 6) der Plasmakreatininspiegel oder besser noch die Kreatininclearance von großer Bedeutung. Wie in Abb. 8 dargestellt, lag der Median für den Plasmakreatininspiegel bei unseren Patienten bei 0,9 bis 1,0 mg/100 ml und damit im Normbereich (0,8 bis 1,3 mg/100 ml). Die Maxima stammen zum großen Teil von dem oben bereits erwähnten Patienten Nr. 12, übrigens dem einzigen in dem Untersuchungskollektiv, mit kompensierter Niereninsuffizienz. So wird logischerweise auch ein Großteil der Minima für die Kreatininclearance

(vom 6. bis zum 21. Tag, siehe Abb. 8 unten) von diesem Patienten repräsentiert. Interessanterweise lagen die Minima für den Plasmakreatininspiegel häufig mit 0,5 bis 0,6 mg/100 ml außerhalb der unteren Normgrenze, was die Vermutung nahelegt, daß bei diesen Patienten die Kreatininclearance übernormal (oder aber die Kreatininproduktion unter der Norm) lag.

Die Kreatininclearance, üblicherweise als Maß für das Glomerulumfiltrat angesehen, ist von der Körpermasse (ausgedrückt als Körperoberfläche), vom Lebensalter und vom Geschlecht abhängig. Menschen mit größerer Körperoberfläche haben demnach eine höhere Kreatininclearance als solche mit kleiner Körperoberfläche. Jüngere Menschen weisen höhere Werte als Alte und Männer höhere Werte als Frauen auf (28). ROWE et al (97) gaben den Sollwert für die Kreatininclearance in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Männern nach der Formel

$$C_{Kreat} = 133 - 0{,}64 \times \text{Alter (Jahre)} \quad (\text{ml/min} \times 1{,}73\ m^2)$$

an. Für Frauen setzten sie 93% dieses Wertes an. Unter Berücksichtigung dieser Formel berechneten wir für unser Patientenkollektiv den Median für den Sollwert der Kreatininclearance zu 124,5 ml/min. Betrachtet man nun Abb. 8, so bemerkt man, daß schon ab dem 2. Tag nach dem Unfall der Median der Kreatininclearance unserer Patienten mehr oder weniger deutlich über dem Sollwert lag. Dabei fanden sich die höchsten Mittelwerte zwischen 7. und 14. Tag um oder

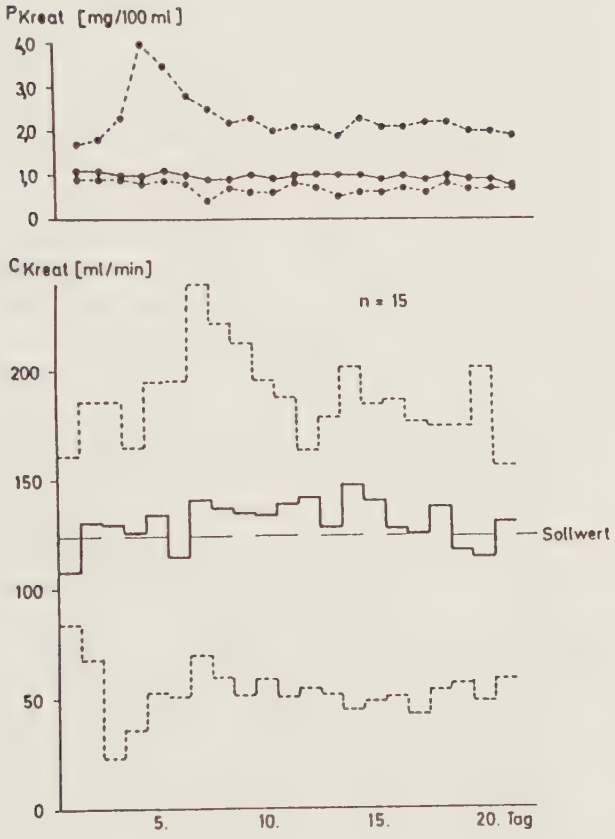

Abb. 8: Plasmakreatininspiegel und Kreatininclearance für das "Basiskollektiv". Der Sollwert für die Kreatininclearance wurde unter Zugrundelegung von Alter und Körperoberfläche als durchgezogene Linie mitgeführt.

über 140 ml/min, entsprechend etwa 120% vom Sollwert. Der höchste Median fand sich mit 148,2 ml/min am 14. Tag. Die Maxima der Kreatininclearance lagen häufig um 200 ml/min. Nur bei 4 Patienten aus dem Untersuchungskollektiv lag die Kreatininclearance in der Regel unter dem Sollwert. Die Minima stammen am ersten bis 5. Tag von dem Patienten Nr. 8, der auf Grund eines schwersten SHT mit maligner Hirndrucksteigerung in den ersten Tagen nach dem Unfall mit einer hochdosierten Barbituratinfusion behandelt wurde. In Zusammenhang mit dieser äußerst aggressiven Therapie kam es zu einem dramatischen Einbruch der Kreatininclearance, die sich nach Absetzen des Barbiturats langsam normalisierte. Die Minima der Kreatininclearance am 6. bis 21. Tag stammen, wie bereits ausgeführt, von dem Patienten Nr. 12. Neben diesen beiden zeigte nur noch der Patient Nr. 3, der als Kind einseitig nephrektomiert worden war, und der Patient Nr. 10 mit akuter respiratorischer Insuffizienz und PEEP-Beatmung Werte für die Kreatininclearance, die in der Regel zwischen 65 und 100% vom Sollwert lagen. Bei den übrigen 11 Patienten des Kollektivs war die Tendenz zur überhöhten Kreatininclearance eindeutig. Ein 16-jähriger junger Mann (Patient Nr. 14) mit einer Körperoberfläche von 1,92 m^2 erreichte am 7. Tag eine Kreatininclearance von 240 ml/min. Sein Sollwert von 136 ml/min wurde damit also um rund 76% übertroffen.

Eine Erhöhung des Glomerulumfiltrats in der frühen Phase nach dem Trauma scheint in einem Patientenkollektiv wie dem von uns beschriebenen relativ regel-

mäßig aufzutreten. Ähnliche Ergebnisse wurden in unserem Labor schon von SCHIED (102) und auch BUTZ (18) gefunden und diskutiert. Zwei aufschlußreiche Studien, die eine Zunahme der GFR nach schwerem Trauma beschreiben, wurden zusätzlich von BROWN et al (16) und von LOIRAT et al (70) vorgelegt. LOIRAT et al beschrieben dies Phänomen bei einem Patientenkollektiv, das schwere Verbrennungen erlitten hatte. Dabei fanden sie, daß bei diesen Patienten bis zur 6. Woche nach dem Verbrennungstrauma nicht nur die Kreatininclearance, sondern in gleichem Maße auch die Inulinclearance erhöht war. Zu dem gleichen Ergebnis kamen BROWN et al (16) bei Untersuchungen an postoperativen schwerkranken Patienten. Patienten, die auf Grund eines Traumas operiert werden mußten, hatten in der Regel in der frühen posttoperativen Phase eine Erhöhung der Kreatininclearance. Die Autoren waren der Ansicht, daß die erhöhte Kreatininclearance iatrogen verursacht sein könnte, und zwar durch eine therapeutische Hypervolaemie. BUTZ (18) untersuchte daraufhin in unserem Labor das Plasma- und Blutvolumen bei etwa 30 Patienten nach mehr oder weniger schwerem Trauma und fand, daß die Erhöhung der Kreatininclearance keineswegs regelmäßig mit einer Hypervolaemie verknüpft war. In dieser Arbeit wurden einige andere theoretische Erklärungsversuche für das erhöhte Glomerulumfiltrat nach schwerem Trauma unternommen, die alle hormonale Veränderungen zur Grundlage haben. So soll zum Beispiel eine Therapie mit Glucocorticosteroiden die Kreatininclearance erhöhen (41, 53, 118). DE BERMUDEZ und HAYSLETT (10) und BAYLIS und BRENNER

(7) berichteten über eine Widerstandsabnahme im vas afferens und vas efferens und damit über einen erhöhten glomerulären Plasmafluß in der Rattenniere nach 4-tägiger hochdosierter Prednisolonzufuhr. In unserem Labor konnte bei einigen Patienten, die mit einer hochdosierten Dexamethasontherapie behandelt worden waren, kein Einfluß dieses Medikaments auf die Kreatininclearance gefunden werden (18). Eventuell spielt aber der endogene Glucocorticoidspiegel eine Rolle, der typischerweise nach schwerem Trauma auf Grund einer Stimulierung von ATCH erhöht gefunden wird. Abb. 9 zeigt den Plasmacortisolspiegel und die Kreatininclearance bei einem 53-jährigen Patienten (Patient Nr. 13), der ein mäßiges SHT neben einem Leberriß und multiplen Frakturen erlitten hatte. Bei ihm fanden wir in den ersten Tagen nach dem Unfall einen auf das Doppelte der Norm erhöhten Cortisolspiegel im Serum und eine Kreatininclearance, die bereits nach zwei Tagen ganz eindeutig über dem Sollwert lag. In diesem Falle würde also evtl. das Konzept zutreffen, daß ein hoher Plasmacortisolspiegel Ursache einer hohen Kreatininclearance sein könnte. Zu denken geben aber entsprechend Abb. 9 die letzten Tage des Beobachtungszeitraums. Hier fand sich eine noch deutlich über dem Sollwert liegende Kreatininclearance zusammen mit normalen Cortisolspiegeln. Eine eindeutige Abhängigkeit dieser beiden Parameter können wir also im Moment nicht mit Sicherheit annehmen. Bei BUTZ (18) wurden noch weitere hormonale Faktoren diskutiert, die zur Zunahme der GFR nach schwerem Trauma führen könnten, so etwa die intrarenalen Prostaglandine, die gefäßdilatatorisch wirken und da-

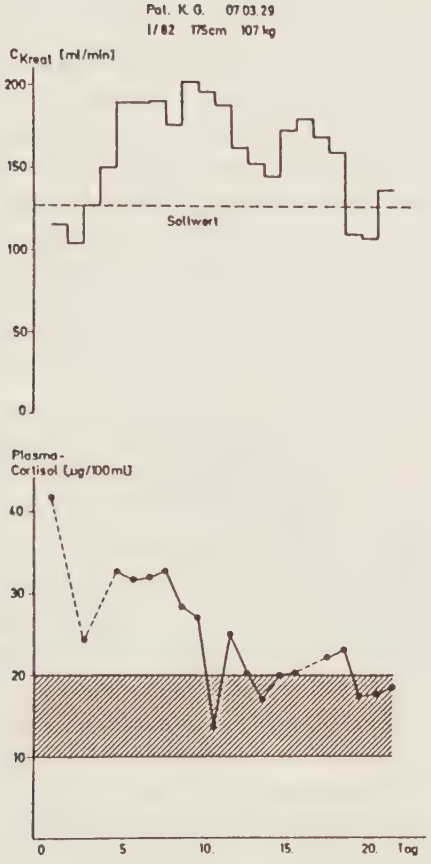

Abb. 9: Kreatininclearance und Plasmacortisolspiegel bei Patient Nr. 13. Der Sollwert für die Kreatininclearance des 53-jährigen Patienten ist mit 127 ml/min angegeben.

mit eine Erhöhung der Nierendurchblutung verursachen könnten. Eventuell bewirkt auch eine posttraumatisch erhöhte Katecholaminsekretion über eine Vermehrung des Herzzeitvolumens eine Mehrdurchblutung der Niere und dadurch eine Zunahme des Glomerulumfiltrats. In wieweit diese theoretischen Denkansätze zur Frage der erhöhten Kreatininclearance nach schwerem Trauma in der Zukunft bestätigt und erweitert werden können, bleibt im Moment noch dahingestellt.

3.4. Harnstoffexkretion, Phosphatexkretion, Stickstoffbilanz und Kalorienzufuhr

In Abb. 10 ist die renale Harnstoff- und Phosphatexkretion dargestellt. Schon kurze Zeit nach dem Trauma stieg der Median der renalen Harnstoffauscheidung auf etwa das Doppelte der Norm, wenn man einen Normalwert von 20 bis 30 g/24 h zugrunde legt. Die Harstoffexkretion erreichte am 10. Tag ihr Maximum mit etwa 50 g/24 h. Nach einer Plateauphase mit sehr hoher Harnstoffexkretion erfolgte ab dem 15. Tag ein kontinuierlicher und langsamer Abfall, ohne daß jedoch bis zum Ende der 3. Woche der Normalwert erreicht worden wäre. Die Maximalwerte stammen überwiegend von einem 22-jährigen, 180 cm großen und 70 kg schweren jungen Mann, der ein schweres SHT neben multiplen offenen und geschlossenen Extremitätenfrakturen erlitten hatte. Die Minima lagen im Normbereich von 20 bis 30 g/24 h. Am 12. Tag betrug der Minimalwert

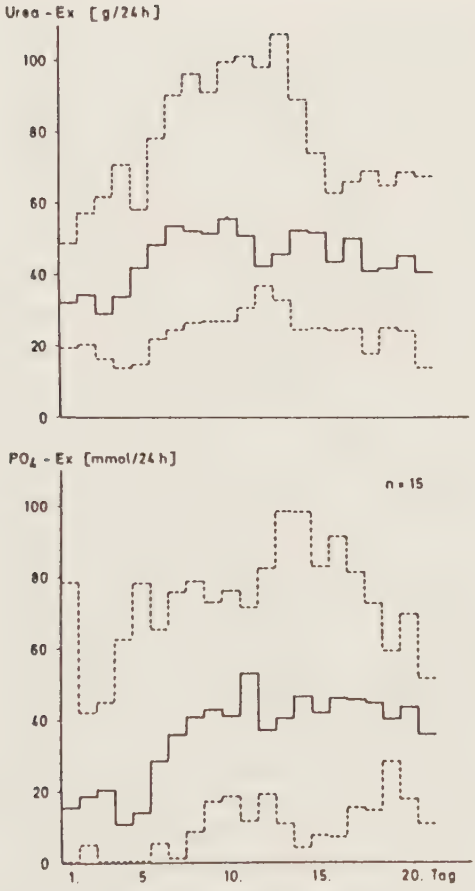

Abb. 10: Gegenüberstellung von renaler Harnstoff- und renaler Phosphatexkretion der 15 Patienten des "Basiskollektivs". Die Phosphatexkretion verläuft in etwa parallel zur renalen Harnstoffausscheidung.

sogar 37 g/24 h und am 13. Tag 33 g/24 h. Als Ursache für diese hohe renale Harnstoffausscheidung kann man die posttraumatische Katabolie ansehen, die in dieser Phase bei allen Patienten mehr oder weniger ausgeprägt in Erscheinung trat (26, 27).

Der Katabolismus ist vermutlich auch für die hohe renale Phosphatexkretion verantwortlich zu machen, die entsprechend Abb. 10 unten einen ähnlichen Verlauf wie die Harnstoffexkretion zeigte. Auf Grund der erhöhten endogenen Phosphatproduktion durch "Aufbrechen" von Skelettmuskulatur und Austritt von Phosphat aus den Zellen in den Extrezellulärraum im Zuge der Katabolie kommt es zu einem erhöhten Anfall von anorganischem Phosphat, das durch die Niere eliminiert werden muß. Die Phosphatexkretion liegt bei normaler Mischkost bei einem gesunden Erwachsenen bei 20 bis 40 mmol/Tag (83). In den ersten Tagen nach dem Unfall wurden unsere Patienten überwiegend parenteral ernährt, wobei eine routinemäßige Phosphatsubstitution nicht üblich war, und einzelne intravenöse Gaben von 40 bis 80 mmol/24 h allenfalls bei extremer Hypophosphataemie erfolgten. Später erhielten die Patienten Phosphat in der Regel mit der sondengängigen Normalkost zugeführt, die eine Phosphatkonzentration um 25 mmol/l aufwies. Aus Abb.10 wird deutlich, daß die Phosphatexkretion, ausgehend von sehr niedrigen Werten in den ersten Tagen nach dem Unfall am 4. und 5. Tag Minimalwerte erreichte, ab dem 6. Tag kontinuierlich anstieg und dann allmählich, wie auch die Harnstoffexkretion,einen Plateauwert um 45 mmol/Tag erreichte. Der höchste Median für die renale Phosphatexkretion fand sich am 11. Tag nach

dem Unfall mit etwa 53 mmol/24 h.Der höchste Einzelwert mit 99 mmol/24 h stammt von dem gleichen Patienten, der auch die höchste Harnstoffexkretion aufwies. Tab. 10 zeigt den Medianwert für die Phosphatzufuhr, wie er sich entsprechend Tab. 9 aus der zugeführten Sondenkost und eventuellen intravenösen Phosphatsubstitutionen errechnete, und die theoretische Phosphatbilanz des Patientenkollektivs der "langen Verläufe" über drei Wochen nach dem Unfall. Bei der Phosphatbilanz ist zu berücksichtigen, daß in der Regel enteral zugeführtes Phosphat nur zu etwa zwei Dritteln aus dem Magendarmkanal resorbiert wird (83). Aus Tab. 10 wird sichtbar, daß selbst unter Nichtberücksichtigung dieser Tatsache, trotz steigender Phosphatzufuhren speziell um den 10. bis 15. Tag nach dem Unfall die Phosphatbilanz eindeutig negativ war. Auch dies Phänomen muß nach unserer Meinung im Sinne der starken posttraumatischen Katabolie interpretiert werden. Auf die Frage der theoretischen Phosphatbilanz soll in der Diskussion nochmals eingegangen werden. Die Minima der Phosphatexkretion lagen in den ersten Tagen nach dem Unfall nahe bei Null und ab dem 9.Tag zwischen 10 und 20 mmol/Tag und damit im unteren Normbereich.

Die Kalorienzufuhr unserer Patienten lag entsprechend Abb. 11 im Mittel um 3200 kcal/Tag. Die Stickstoffzufuhr betrug dabei im Durchschnitt etwa 15 g/Tag, entsprechend einer täglichen Proteinzufuhr von etwa 90 g. Dies entspricht einer Kalorienstickstoffrelation von etwa 200. Vergleicht man anhand von Abbildung 11 oben

die renale Harnstoffstickstoffexkretion mit der Stickstoffzufuhr, so ergibt sich daraus die Stickstoffbilanz, die, wie ersichtlich, über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg negativ war, und zwar besonders zwischen dem 7. und 13. Tag. Gegen Ende der Beobachtungszeit gestaltete sich die Stickstoffbilanz dann wieder günstiger. Wenn man noch zusätzlich die renalen Nicht-Harnstoffstickstoffverluste und die extrarenalen Stickstoffverluste eher willkürlich mit etwa 2 g/Tag ansetzt (9), so ergibt sich im Mittel eine kumuliert negative Stickstoffbilanz über drei Wochen von etwa -300 g, entsprechend etwa 15% des Gesamtkörperstickstoffs.

Was die Plasmaproteinkonzentration angeht, so zeigt Abb. 11 unten, daß diese von initalen Werten um 60 g/l über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich anstieg und am 21. Tag nach dem Unfall im Mittel bei etwa 71 g/l lag. Die Plasmaproteinkonzentration hat Einfluß auf den Phosphat- und Calciumhaushalt, was später noch diskutiert werden soll.

3.5. Plasmaphosphat und $TmPO_4/GFR$

Abb. 12 zeigt die zeitliche Verteilung sämtlicher Meßwerte für den Plasmaphosphatspiegel und die Werte der entsprechend Punkt 2.4. bestimmten renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$) für das Kollektiv der Patienten mit "langen Verläufen". Entsprechende Befunde für die

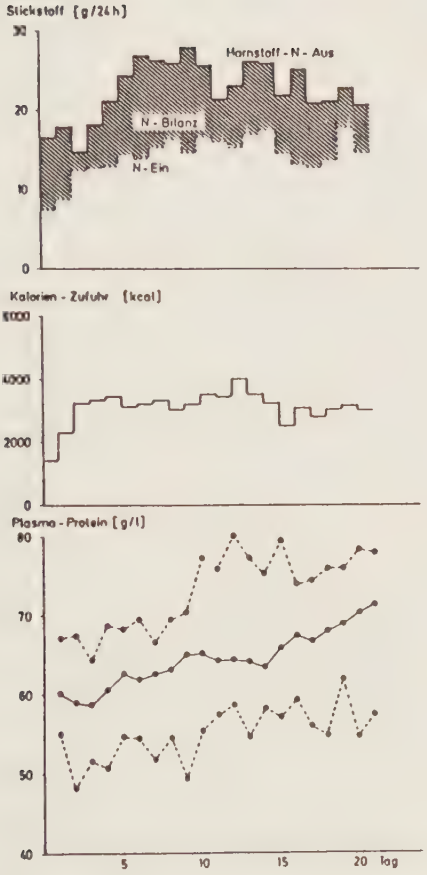

Abb. 11: Stickstoffbilanz, Kalorienzufuhr und Plasmaproteinkonzentration der Patienten des "Basiskollektivs". Die Stickstoffbilanz errechnete sich als Differenz aus Stickstoffzufuhr und Harnstoffstickstoffexkretion. Es ist ersichtlich, daß die Stickstoffbilanz während der ganzen Beobachtungszeit negativ war.

Tag nach Trauma	PO_4-Zufuhr (mmol/Tag)	PO_4-Bilanz (mmol/Tag)
1	0	- 18,0
2	7,3	- 9,1
3	14,5	- 1,8
4	10	- 2,5
5	10,5	- 0,6
6	28,6	- 10,1
7	16,5	- 14,9
8	31,8	- 13,4
9	27,8	- 9,8
10	30,2	- 17,9
11	39,7	- 18,2
12	43,8	- 14,8
13	37,0	- 19,8
14	20	- 15,0
15	40	- 16,8
16	26	- 26,9
17	40	- 10,9
18	32,1	- 7,0
19	26	- 9,8
20	40	+ 8,9
21	48,4	+ 3,5

Tab. 10: Mediane der Phosphatzufuhr und der rechnerischen Phosphatbilanz über 21 Tage nach dem Trauma bei dem Patientenkollektiv der "langen Verläufe" (n = 15)

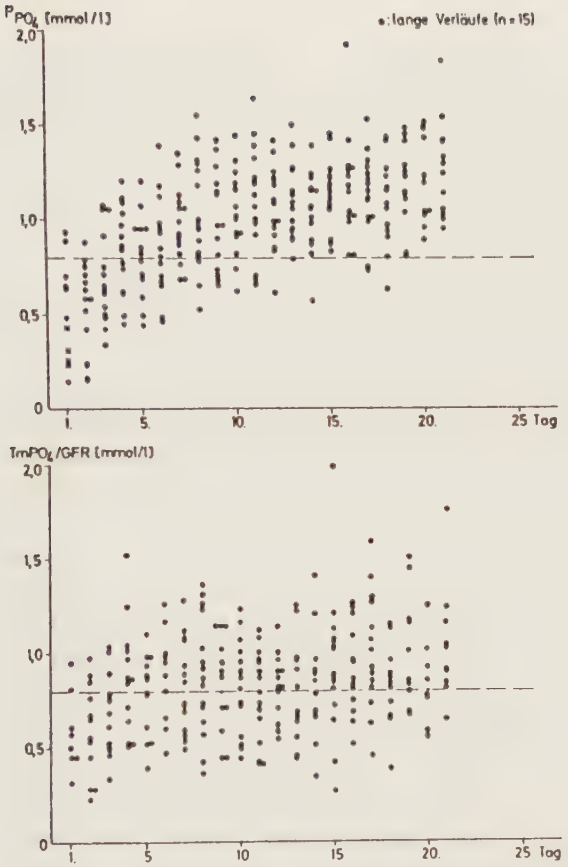

Abb. 12: Darstellung des Plasmaphosphatspiegels und der re-
nalen Phosphatschwelle ($TmPO_4$/GFR) der 15 Patiente
mit "langen Verläufen". Deutlich erkennbar ist ein
Hypophosphataemie in den ersten Tagen nach dem Tra
ma. Das $TmPO_4$/GFR verhält sich unterschiedlich daz
Die unteren Normgrenzen von jeweils 0,8 mmol/l sin
als gestrichelte Linien mitgeführt.

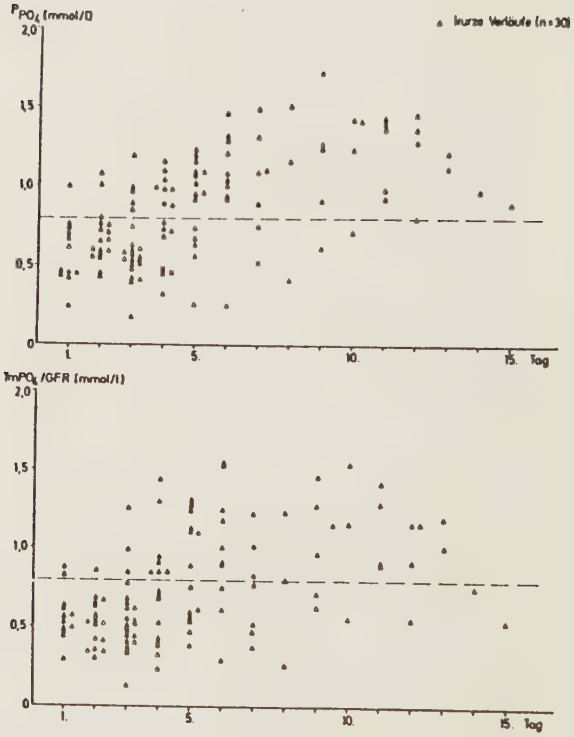

Abb. 13: Darstellung des Plasmaphosphatspiegels und des $TmPO_4/GFR$ der 30 Patienten mit den "kurzen Verläufen". Darstellung der Ergebnisse wie in Abb. 12.

"kurzen Verläufe" sind in Abb. 13 dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die untere Grenze des Normalbereichs für beide Parameter bei etwa 0,8 mmol/l anzunehmen ist, während der obere Normwert etwas variabel zwischen 1,5 und 1,7 mmol/l angegeben wird (13, 83). Aus beiden Darstellungen ist ersichtlich, daß in den ersten drei Tagen nach schwerem Trauma der Plasmaphosphatspiegel nahezu regelmäßig auf Werte unter 0,8 mmol/l erniedrigt war, und sich anschließend zunehmend normalisierte. Eine Hypophosphataemie variablen Ausmaßes ist also in den ersten Tagen nach schwerem (Abb. 12) und mittelschwerem Trauma (Abb. 13) nahezu die Regel und nach dem 10. Unfalltag auf Grund unserer Befunde eher eine Rarität. Die Maxima des Plasmaphosphatspiegels, die unmittelbar nach dem Unfall an der unteren Grenze des Normbereichs lagen, stiegen bis zum 10. Tag in den oberen Normbereich an, ohne diesen allerdings nach oben zu verlassen. Wie aus den Abb. 12 und 13 weiterhin hervorgeht, zeigte die renale Phosphatschwelle ($TmPO_4$/GFR) ein etwas anderes Verhalten als der Plasmaphosphatspiegel. Zwar lag in den ersten Tagen nach dem Unfall auch der überwiegende Teil dieser Werte unterhalb des Normbereichs, doch blieb auch in der Folgezeit, das heißt nach dem 10. Tag, trotz weitgehender Normalisierung des Plasmaphosphatspiegels bei einem Großteil der Patienten die renale Phosphatschwelle erniedrigt oder zumindest im unteren Grenzbereich. Das bedeutet, daß in dieser Phase offenbar bei etlichen Patienten eine Erniedrigung der renalen Phosphatschwelle mit einem mehr oder weniger normalen Plasmaphosphatspiegel einhergehen konnte.

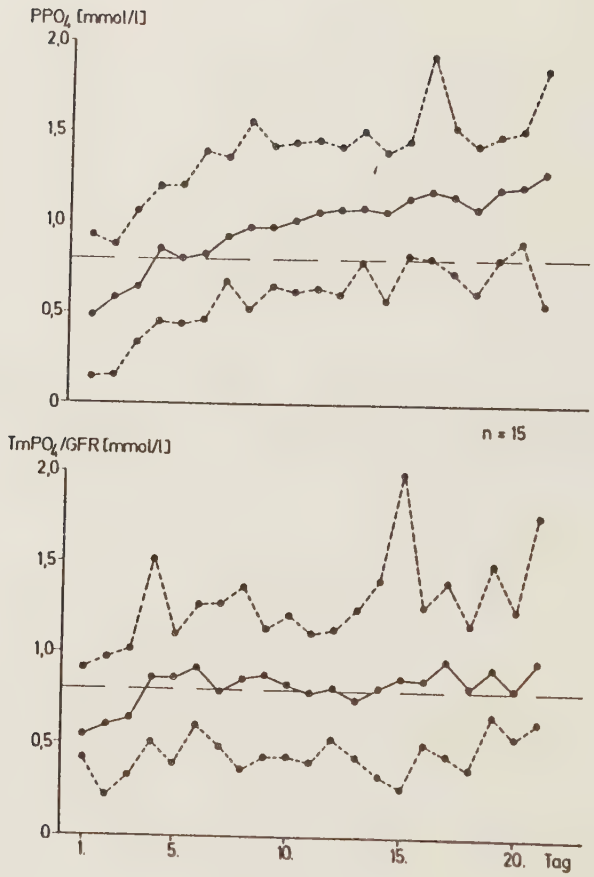

Abb. 14: Darstellung des Plasmaphosphatspiegels und des $TmPO_4/GFR$ mit Median und zugehörigen Minima und Maxima. Die untere Normgrenze von 0,8 mmol/l wurde jeweils als gestrichelte Linie mitgeführt.

Die übliche Darstellung der Patienten mit "langen Verläufen" mittels Median, Maxima und Minima zeigt Abb. 14. Der Median des Plasmaphosphatspiegels betrug am ersten Tag etwa 0,5 mmol/l, am zweiten und dritten jeweils etwa 0,6 mmol/l, erreichte am vierten Tag den unteren Grenzwert und zeigte auch weiterhin ansteigende Tendenz, wobei er am 10. Tag 1,0 mmol/l überschritt und am 21. Tag etwa 1,3 mmol/l erreichte. Die Minima erreichten erst am 15. Tag die untere Normgrenze, die sie auch in der Folgezeit nicht nennenswert überschritten. Das $TmPO_4$/GFR (Abb. 14 unten) lag in den ersten 3 Tagen zwischen 0,5 und 0,6 mmol/l und damit deutlich unter dem Normbereich, stieg dann auf Werte knapp darüber an und pendelte sich bis zum Ende der Beobachtungszeit in diesem Bereich ein. Die Minima lagen in der Regel unter 0,5 mmol/l und damit deutlich unter der Normgrenze. Die Maxima zeigten einen schwankenden Verlauf mit leicht ansteigender Tendenz. Zwei Tage fielen dabei deutlich aus der Reihe und zwar lag das maximale $TmPO_4$/GFR am 15. Tag bei 1,99 mmol/l und am 21. Tag bei 1,76 mmol/l.

Da in unseren Untersuchungen häufig hohe Plasmaphosphatspiegel mit einer hohen renalen Phosphatschwelle und niedrige Plasmaphosphatspiegel mit niedrigem $TmPO_4$/GFR vergesellschaftet waren, stellten wir die Plasmaphosphatkonzentration der renalen Phosphatschwelle gegenüber, um die Abhängigkeit dieser beiden Größen voneinander zu prüfen. Das Ergebnis zeigt Abb. 15 mit einer eindeutigen Beziehung dieser Größen zueinander. Hier wurden alle verfügbaren Werte der "langen" und "kurzen Verläufe" gemeinsam dargestellt.

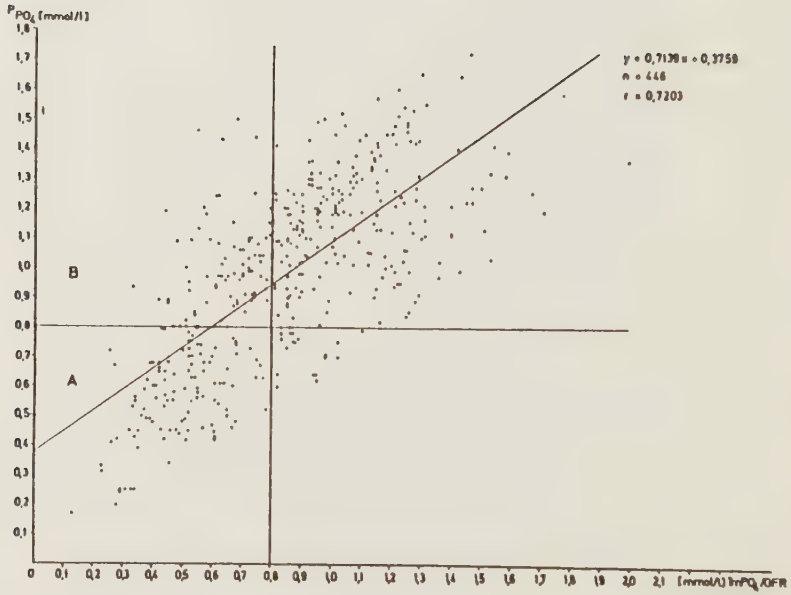

Abb. 15: Gegenüberstellung von $TmPO_4/GFR$ und PPO_4. Die lineare Beziehung der beiden Parameter wird durch die Regressionsgerade y = 0,7139 x + 0,3759 mit dem Korrelationskoeffizienten r = 0,7203 beschrieben.

Wir berechneten aus dem Stichprobenumfang n = 446 die Regressionsgerade zu y = 0,7139 x + 0,3759 mit einem Korrelationskoeffizienten r = 0,72, das heißt, es besteht eine relativ enge Beziehung zwischen Plasmaphosphatspiegel und renaler Phosphatschwelle. Dies entspricht, anders ausgedrückt, dem wohl bekannten Tatbestand, daß der Plasmaphosphatspiegel im wesentlichen von der Niere reguliert wird (12, 13, 83). In Abb. 15 wurde der untere Grenzwert des Normalbereichs für PPO_4 und $TmPO_4/GFR$ von jeweils 0,8 mmol/l eingezeichnet. Es wird deutlich, daß bei Hypophosphataemie in aller Regel auch die renale Phosphatschwelle erniedrigt gefunden wurde (Feld A), woraus geschlossen werden darf, daß in unseren Untersuchungen die Absenkung von $TmPO_4/GFR$ die entscheidende, wenn nicht gar ausschließliche Ursache der Hypophosphataemie nach Trauma war. Auf der anderen Seite war bei einem beträchtlichen Teil der Messungen aber auch ein erniedrigtes $TmPO_4/GFR$ mit normalen Plasmaphosphatspiegeln zwischen 0,8 und 1,5 mmol/l vergesellschaftet (Feld B). Wir hatten bereits anhand von Abb. 12 gezeigt, daß diese Konstellation bevorzugt zwischen dem 10. und 21. Tag nach dem Unfall anzutreffen war. In Anbetracht der Tatsache, daß in dieser Phase die renale Phosphatexkretion in der Regel hoch war (siehe auch Abb. 10 unten), darf man wohl annehmen, daß bei vielen Patienten zwischen 10. und 21. Tag nach Trauma durch den bei Katabolie vermehrten Anfall von endogenem Phosphat trotz Absenkung der Nierenschwelle der Plasmaphosphatspiegel normal gehalten wurde. Neben der renalen Phosphatschwelle sollte demnach auch der Phos-

phatzustrom zum EZR einen modifizierenden Einfluß auf die Höhe des Plasmaphosphatspiegels ausüben. Diese Befunde werden in Abschnitt 4.2.3. und 4.2.4. ausführlich diskutiert.

Allgemein kann man feststellen, daß ein Abfall der renalen Phosphatschwelle unmittelbar nach Trauma sehr häufig ist. Eine Erklärung dafür könnte ein Abfall des ionisierten Calciums sein, der zum Beispiel dadurch zustande kommen könnte, daß durch das "Aufbrechen" von Skelettmuskulatur im Zuge des Katabolismus vermehrt anorganisches Phosphat extrazellulär anfällt. Phosphat könnte das ionisierte Calcium binden und dessen Konzentration im Plasma verringern. Wir untersuchten daher den Calciumspiegel bei 7 Patienten (Tab. 3) mit "langen Verläufen" (Patient Nr.9 bis 15) und bei 10 Patienten (Tab. 7) mit "kurzen Verläufen" (Patienten Nr. 36 bis 45).Alle im folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf diese Patienten.

3.6. Gesamtcalcium (Ca_T), ionisiertes Calcium (Ca^{++}) und renale Calciumexkretion

Abb. 16 zeigt alle Messungen von Ca_T (Normalbereich 2,05 bis 2,65 mmol/l) und Ca^{++} (Normalbereich 1,15 bis 1,30 mmol/l) der zuletzt erwähnten Patienten in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. Das Gesamtcalcium im Plasma war in der Regel schon in den ersten Tagen auf Werte unter 2,05 mmol/l erniedrigt, und diese Verteilung der Meßwerte blieb im Prinzip

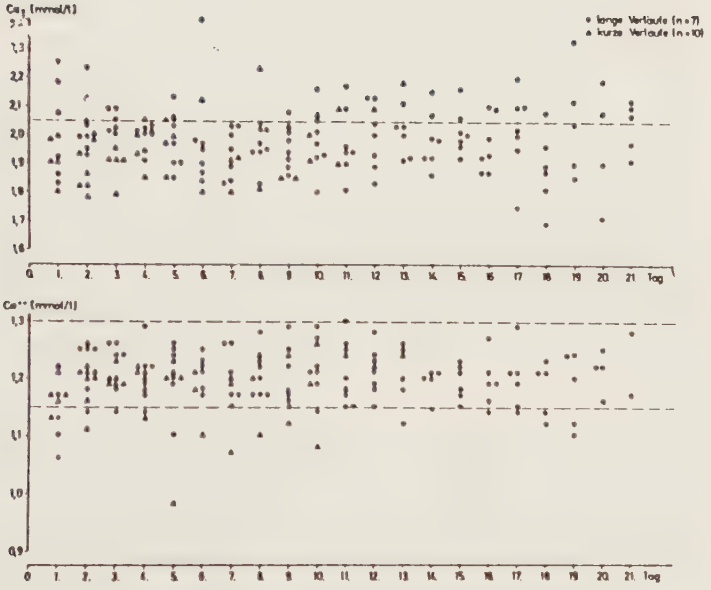

Abb. 16: Gesamtcalcium und ionisiertes Calcium aller Messungen von Patienten mit "langen" und "kurzen Verläufen", jeweils dargestellt in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. Die Normocalcaemie im ionisierten Bereich und die Hypocalcaemie des Gesamtcalciums ist deutlich. Für das Gesamtcalcium ist die untere Normgrenze bei 2,05 mmol/l eingetragen. Der Normbereich für das Ca^{++} liegt zwischen 1,15 bis 1,30 mmol/l.

über die gesamte Beobachtungszeit unverändert. Das bedeutet, daß nach schwerem Trauma auf Grund der Messung der Gesamtcalciumkonzentration im Plasma in der Regel eine Hypocalcaemie gefunden wird. Dagegen lagen beim ionisierten Calcium (Abb. 16 unten) erstaunlicherweise über 80% aller Messwerte im Normalbereich. Die obere Normgrenze wurde in keinem Fall überschritten. Nur ein Meßwert lag knapp unter 1,0 mmol/l, was nur einer geringgradigen ionisierten Hypocalcaemie ohne große klinische Relevanz entspricht. Eine konstante Aktivität von Ca^{++} im EZR spielt bekanntlich im Zusammenhang mit elektrophysiologischen Prozessen eine enorme Rolle, und es ist beeindruckend, wie der Organismus selbst unter den Extrembedingungen von Trauma und Intensivtherapie diese vitale Größe in engen Grenzen konstant hält.

Einen Gesamtüberblick über das Ca_T und seine ionisierte Fraktion gibt Abb. 17. Die Ergebnisse beziehen sich im Gegensatz zu Abb. 16 zwar nur auf die "langen Verläufe", wurden dadurch in ihrer Tendenz jedoch nicht verändert. Der im Mittel pathologisch erniedrigte Gesamtcalciumgehalt des Plasmas ist deutlich erkennbar. Selbst die Maxima lagen an der unteren Normgrenze, während die Minima mit 1,7 bis 1,8 mmol/l deutlich erniedrigt waren. Das ionisierte Calcium (Abb. 17 Mitte) lag mit den Medianwerten konstant im mittleren Normbereich, mit den Maxima knapp unter der oberen Normgrenze und mit den Minima an der unteren Normgrenze. In Tab. 11 stellen wir als Zusammenfassung sämtliche Calciumbestimmungen, die wir an den in Rede stehenden Patienten durchgeführt haben, noch-

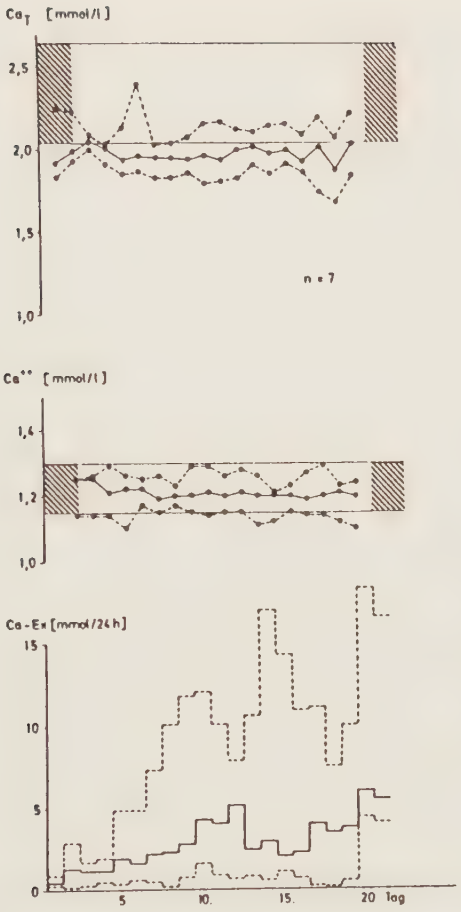

Abb. 17: Gesamtcalcium und ionisiertes Calcium mit zugehörigen Normbereichen. Die Ergebnisse beziehen sich nur auf die Patienten 9 bis 15 mit "langen Verläufen". In der Abbildung ist unten die renale Calciumexkretion dieser Patienten dargestellt.

	$\bar{x}$	s	n	max.	min.
Ca_T (mmol/l)	1,976	± 0,110	183	2,40	1,71
Ca^{++} (mmol/l) (pH 7,40)	1,197	± 0,0050	170	1,29	0,98
$Ca_T - Ca^{++}$ (mmol/l)	0,78	± 0,099	170	1,18	0,55
pH (ICA - 1)	7,419	± 0,057	170	7,55	7,21

Tab. 11: Übersichtsdarstellung sämtlicher an unseren Patienten durchgeführten Messungen des Calciums im Plasma bzw. im Vollblut.

mals vor. Der Tabelle sind auch die höchsten und niedrigsten gemessenen Werte und die Standardabweichungen zu entnehmen. Der mittlere Wert für das Gesamtcalcium lag bei einem Stichprobenumfang von n = 183 knapp unter 2 mmol/l, der für das ionisierte Calcium bei 1,2 mmol/l. Für das Ca_T war 1,71 der niedrigste und 2,40 mmol/l der höchste gemessene Wert, für das ionisierte Calcium war es 0,98 bzw. 1,29 mmol/l. Der in der Tabelle als "$Ca_T - Ca^{++}$" bezeichnete Wert entspricht der nichtionisierten Calciumfraktion, die normalerweise etwa 2,35 minus 1,25 = 1,10 mmol/l betragen sollte. Es ist ersichtlich, daß bei unseren Traumapatienten diese Größe mit im Mittel 0,78 mmol/l gegenüber der Norm deutlich erniedrigt war. Auf diese Zusammenhänge werden wir in der Diskussion nochmals zurückkommen.Der mit dem Gerät zur Bestimmung von Ca^{++} gemessene pH-Wert, der in der Regel aus arteriellem Blut stammte, lag mit im Mittel 7,419 $\pm$ 0,057 im physiolgischen Bereich. Somit erscheint legitim, daß wir, wie oben ausgeführt, zur Vereinheitlichung der Darstellung für Ca^{++} grundsätzlich den auf pH = 7,40 korrigierten Wert verwendet haben. In Abb. 17 unten ist noch die renale Calciumexkretion der beschriebenen 7 Patienten mit "langen Verläufen" dargestellt (Normalbereich bei typischer Mischkost etwa 3 bis 5 mmol/Tag). Die Calciumexkretion lag am ersten Tag nach dem Trauma mit 0,55 mmol/24 h sehr niedrig, stieg dann bis zum 12. Tag langsam bis auf etwa 5 mmol/24 h an, fiel anschließend nochmals etwas ab und erreichte am 20. und 21. Tag ihre höchsten Werte mit 5,98 bzw. 5,50 mmol/24 h. Die Minima lagen in der Regel unter 1 mmol/24 h, die Maxima stammen überwiegend von dem

Patienten Nr. 9 mit SHT und Gesichtsschädelzertrümmerung, der bezüglich der renalen Calciumexkretion gegenüber dem Restkollektiv aus dem Rahmen fiel. Dieser Patient erhielt über längere Zeit mit der Sondenkost etwa 40 mmol Calcium/Tag zugeführt.

Anhand von Abb. 12 bis 15 haben wir gezeigt, daß bei einem Großteil unserer Patienten, insbesondere in der Frühphase nach dem Unfall die renale Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$) mehr oder weniger deutlich erniedrigt war. Auf der anderen Seite haben wir anhand von Abb. 16 und 17 deutlich gemacht, daß wir das ionisierte Calcium in aller Regel bei unseren Patienten im Normbereich gefunden haben. Da nun die renale Phosphatschwelle und die Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma über die Sekretion von Parathormon miteinander in Beziehung stehen, haben wir in Abb. 18 geprüft, ob bei den von uns untersuchten Patienten eine Beziehung zwischen diesen beiden Parametern bestand. Es ist deutlich sichtbar, daß eine Abhängigkeit der Meßwerte $TmPO_4/GFR$ und Ca^{++} voneinander nicht gefunden wurde. Wir fanden eine gleichmäßige Verteilung der Werte für das ionisierte Calcium im wesentlichen innerhalb des Normbereichs sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Werten für $TmPO_4/GFR$. Die wenigen erniedrigten Werte des ionisierten Calciums fanden sich etwa ebenso oft im Zusammenhang mit normalem wie mit erniedrigtem $TmPO_4/GFR$.

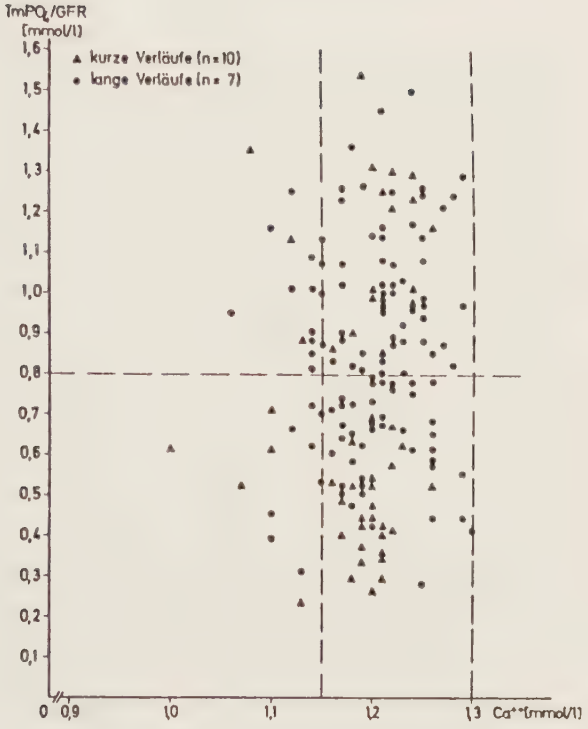

Abb. 18: Abhängigkeit des ionisierten Calciums im Vollblut von $TmPO_4/GFR$ bei den Patienten Nr. 9 bis 15 und Nr. 36 bis 45. Aus der Abbildung ist eine Abhängigkeit dieser beiden Parameter voneinander nicht erkennbar.

3.7. Hormonbestimmungen

3.7.1. Parathormon

Ein weiterer Fraktor, der diesen Problemkreis betrifft, und dessen Wirkung auf das $TmPO_4/GFR$ diskutiert werden muß, ist das Parathormon. Wir bestimmten es im Serum, welches gleichzeitig mit der Probe für die Messung von Ca^{++} und $TmPO_4/GFR$ gewonnen wurde. Sämtliche Ergebnisse, die sich aus den Werten der "langen" und "kurzen Verläufe" zusammensetzen, aufgetragen gegen die Zeit nach dem Unfall, zeigt Abb. 19. Es wird deutlich, daß eine gerichtete Tendenz zu einem bestimmten Verlauf des PTH während des Beobachtungszeitraums nicht bestand. Insgesamt stiegen die Werte weder an, noch fielen sie sichtbar ab. Es kamen an allen Tagen hohe und niedrige PTH-Aktivitäten im Serum vor. Die Linie bei 0,3 ng/ml in der Abb. 19 zeigt die untere Nachweisgrenze des Parathormons für unseren RIA-Test, der einen Normbereich von 0,3 bis 0,6 ng/ml hat. In diesem Bereich bewegte sich auch die Mehrzahl der von uns gemessenen Werte. Der höchste Wert von 1,79 ng/ml ist in der Zeichnung als niedergeschriebener Wert vermerkt. Ein beträchtlicher Teil der Meßwerte lag unter der Nachweisgrenze.

3.7.2. Cortisol

Die gleiche Darstellungsweise wie für das PTH verwendeten wir für den Cortisolspiegel im Serum. Wir

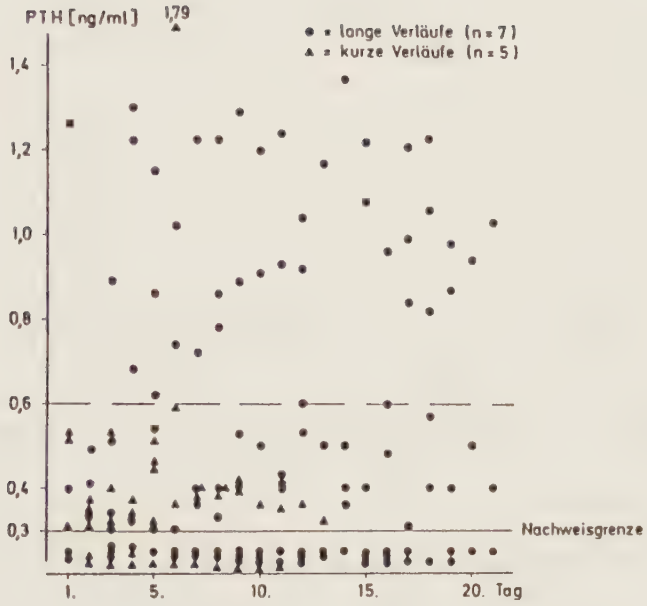

Abb. 19: Verlauf der PTH-Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. Dargestellt sind die Meßwerte der Patienten 9 bis 15 und 41 bis 45. An allen Tagen kamen hohe und niedrige Werte vor. Bei 0,3 ng/ml ist die untere Nachweisgrenze des RIA-Tests eingezeichnet. Die obere Normgrenze ist bei 0,6 ng/ml.

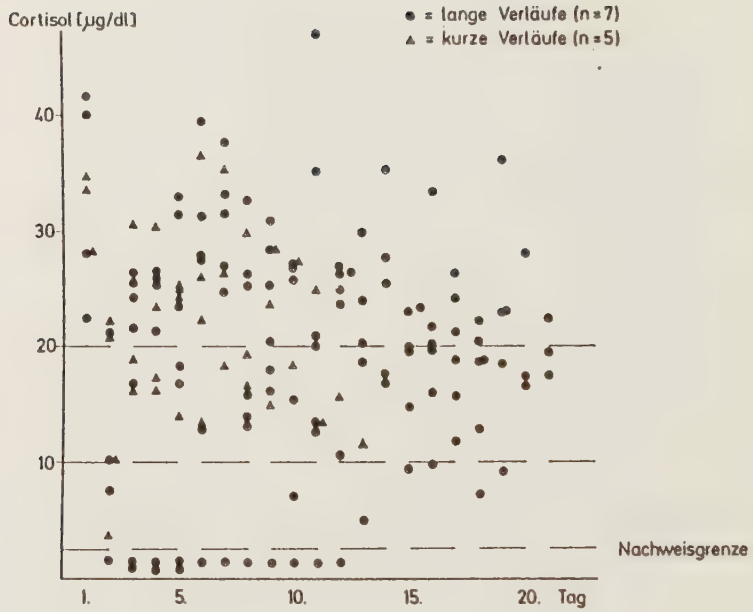

Abb. 20: Verlauf der Cortisol-Konzentrationen im Serum in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. Bei 2 µg/dl ist die untere Nachweisgrenze für diesen RIA-Test dargestellt. Der Normbereich zwischen 10 und 20 µg/dl ist ebenfalls mitgeführt.

beobachteten die Cortisolspiegel, da dem Cortisol unter anderem auch eine Wirkung auf die renale Phosphatschwelle nachgesagt wird (92). In Abb. 20 sind sämtliche Cortisolwerte gegen die Zeit aufgetragen. Dabei liegt die Mehrzahl der Meßwerte über der Norm, und insgesamt läßt sich am ehesten eine leicht abfallende Tendenz des Cortisolspiegels über die Beobachtungszeit erkennen. Die in den ersten Tagen nach Trauma relativ höheren Werte dürften wohl Stress-induziert gewesen sein. Alle Plasmacortisolspiegel, die in unserem Test nicht mehr nachgewiesen werden konnten (die untere Nachweisgrenze lag für unsere Bestimmungsmethode bei 2,5 µg/dl), waren eindeutig durch medikamentöse Zufuhr von Dexamethason bedingt. Diese Werte stammen überwiegend von dem Patienten Nr. 15, der wegen eines Hirnödems in den ersten Tagen 32 mg Dexamethason, ab dem 4. Tag 24 mg und ab dem 11. Tag ausklingende Dosen erhalten hatte (siehe auch Abb. 25). Insgesamt betrachtet, lag die Mehrzahl der Werte über dem Normalbereich (10 bis 20 µg/ml). Nur sehr wenige Werte lagen im unteren Normbereich (10 µg/dl) oder darunter. Der angegebene Normalbereich gilt nur für die Vormittagsstunden, also die Zeit, in der sämtliche Proben entnommen wurden, da der Plasmacortisolspiegel bekanntlich bei besunden Personen einer starken circadianen Rhythmik unterworfen ist.

3.8. Darstellung der Einzelverläufe

3.8.1. "Lange Verläufe"

Die bisher gezeigten Sammeldarstellungen lassen sehr

gut Tendenzen und Abhängigkeiten erkennen und sind für die statistische Dokumentation durch die große Anzahl der Meßdaten äußerst nützlich. Die Abhängigkeit und die Wechselwirkungen der verschiedenen Parameter untereinander werden jedoch unter Umständen besser erkennbar, wenn die Verläufe der Patienten einzeln dargestellt werden. Im folgenden zeigen wir nun bei jedem Patienten, bei dem die entsprechenden Resultate vorliegen, die Verläufe von renaler Phosphatexkretion, Ca^{++}, PTH, Cortisol und $TmPO_4/GFR$ in einer einzigen Abbildung gegen die Zeit nach dem Unfall aufgetragen. Die Anordnung ist bei allen Einzeldarstellungen gleich. Die oberste Kurve zeigt die Phosphatexkretion in mmol/24 h, darunter folgt das Ca^{++} mit eingezeichnetem Normbereich von 1,15 bis 1,30 mmol/l. Unter dem Ca^{++} ist das PTH mit Normalbereich 0,2 bis 0,6 ng/ml angeordnet. Die untersten Kurven zeigen den Serumcortisolspiegel (durchgezogene Linie) mit Normalbereich von 10 bis 20 µg/dl zusammen mit dem Verlauf von $TmPO_4/GFR$ (gestrichelte Linie, untere Normgrenze 0,8 mmol/l). Der Maßstab für die renale Phosphatschwelle befindet sich an der rechten Seite der untersten Kurve. Man kann offensichtlich die Einzelverläufe der 7 Patienten mit langer Beobachtungszeit auf Grund eines ähnlichen Verhaltens in zwei Gruppen zu je drei Patienten einteilen. Diese beiden Gruppen werden durch den Verlauf eines Patienten miteinander verbunden, der sich zwanglos weder der einen, noch der anderen Gruppe zuordnen ließ. Betrachtet man in Abb. 21 bis 23 die Cortisolspiegel im Zusammenhang mit dem $TmPO_4/GFR$, so zeigt sich in

den ersten Tagen nach dem Trauma eine in charakteristischer Weise (siehe auch Abb.12 bis 14) erniedrigte renale Phosphatschwelle bei zugleich deutlich erhöhtem Cortisolspiegel. Fiel der Cortisolspiegel ab, so stieg das $TmPO_4$/GFR etwa gleichzeitig an. Eine ähnliche Wechselbeziehung zwischen PTH und renaler Phosphatschwelle fand sich nicht.Die Serumkonzentrationen des PTH bewegten sich in unterschiedlichen Bereichen. Einmal (Patient Nr. 11 in Abb. 23) war der Spiegel auf das Doppelte des Normalwertes erhöht, in den beiden anderen Fällen (Abb. 21 und 22) befand er sich, insbesondere während der Zeit der niedrigsten $TmPO_4$/GFR-Werte, im unteren Normbereich. Das ionisierte Calcium dazu war eher unauffällig. Bis auf ganz wenige Werte nahe der unteren Grenze schwankte es in dem sehr engen Normbereich nur wenig. Eine Hypercalcaemie der ionisierten Fraktion trat überhaupt nicht auf. Die höchste Phosphatexkretion fiel, wie man für ein solches Kollektiv typischerweise erwarten konnte, in die Periode der stärksten Katabolie, wenn man die Harnstoffexkretion als Maß für diese akzeptiert.

Abb. 21. zeigt den Krankheitsverlauf,den man für diese Art des Traumas geradezu als klassisch bezeichnen könnte, bei einem 53 Jahre alten Mann (Patient Nr. 13), der hauptsächlich an einem SHT litt. Schon nach wenigen Tagen war seine Phosphatausscheidung mit Werten bis 80 mmol/24 h gegenüber der Norm stark erhöht und normalisierte sich bis zum Ende der Beobachtungszeit trotz rückläufiger Tendenz in den letzten Tagen nicht. Die Konzentration des Ca^{++} nahm bis zum 15. Tag leicht ab und lag hier im unteren Normbereich. Zur gleichen

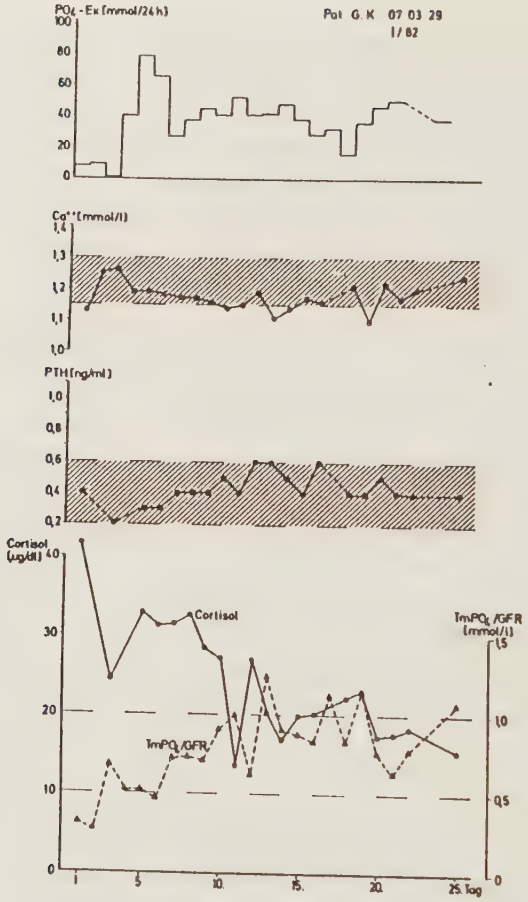

Abb. 21: Phosphatexkretion, Ca^{++}, PTH, Serumcortisolspiegel und $TmPO_4/GFR$ in Abhängigkeit von der Zeit bei dem Patienten Nr. 13 nach schwerem Trauma. Cortisol und $TmPO_4/GFR$ sind zusammen aufgetragen. Die Normbereiche für Ca^{++} und PTH sind als schraffierte Felder mitgeführt.

Zeit fanden wir ein im Normbereich konstant steigendes PTH, das seine höchsten Werte zum Zeitpunkt des niedrigsten Ca^{++} hatte. Eine Korrelation des PTH mit dem $TmPO_4/GFR$ war aber keinesfalls erkennbar. Im Gegenteil fanden sich die niedrigsten PTH-Werte gemeinsam mit den niedrigsten Werten für $TmPO_4/GFR$ und die höchsten PTH-Werte bei normalen $TmPO_4/GFR$. Die renale Phosphatschwelle schien aber in deutlicher Abhängigkeit vom Cortisolspiegel zu stehen. Die in den ersten Tagen stark erhöhten Serumcortisolspiegel fanden sich zusammen mit einer unter die Norm abgesenkten Phosphatschwelle (0,3 bis 0,7 mmol/l). Mit Abfall des Cortisols um den 10. Tag stieg die Phosphatschwelle in den Normbereich an. Dies konnten wir auch bei dem Patienten Nr. 10 in Abb. 22 beobachten. Der Patient war 33 Jahre alt und hatte hauptsächlich eine Schädelbasisfraktur, Rippenserienfrakturen und eine schwere pulmonale Insuffizienz, wohl auf dem Boden multipler Lungenkontusionen, derentwegen er mehrere Tage lang mit positiv-endexpiratorischen Drucken zwischen 10 und 15 cm Wassersäule beatmet werden mußte. Die renale Phosphatausscheidung verlief bei diesem Patienten nicht ganz so charakteristisch, war aber dennoch zum Zeitpunkt der größten Katabolie mit etwa 60 mmol/24 h deutlich überhöht. Auch bei ihm bewegte sich Ca^{++} und PTH eher im unteren Normbereich. $TmPO_4/GFR$ war bis zum 7. Tag mit Werten um 0,5 mmol/l deutlich erniedrigt. In dieser Zeit fanden sich auch erhöhte Cortisolspiegel bis maximal 40 µg/dl am 6. Tag. Es fand sich also, wie im vorhergehenden Fall, eine lockere Beziehung des $TmPO_4/GFR$ zum Cortisol-, aber nicht zum PTH-Spiegel. Den "üblichen

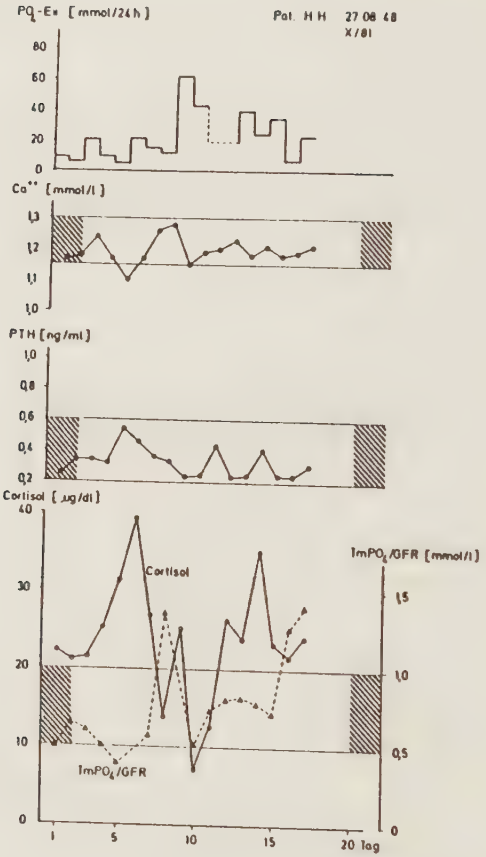

Abb. 22: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 10.

Verlauf" mit starkem Anstieg der Phosphatexkretion in den ersten Tagen bis maximal 60 mmol/24 h und allmählichem Abfall nach dem 10. Tag fanden wir wieder bei dem Patienten Nr. 11 in Abb. 23. Dieser 61-jährige Mann hatte bei dem Unfall ein mäßiges SHT, eine Gesichtsschädelzertrümmerung und Rippenserienfrakturen erlitten. Bei diesem Patienten mit weitgehend typischer renaler Phosphatexkretion bewegte sich der PTH-Spiegel während des gesamten Beobachtungszeitraums in einem über die Norm erhöhten Bereich um 1,0 bis 1,2 ng/ml. Ca^{++} befand sich dabei im Normbereich, und $TmPO_4$/GFR war in den ersten Tagen nach dem Unfall deutlich und im Anschluß daran bis zum 15. Tag geringfügig erniedrigt. Gleichzeitig fanden sich in dieser Zeit mehrfach deutlich erhöhte Serumcortisolspiegel bis über 40 µg/dl.

Eine Mittelstellung zwischen den drei eben dargestellten Patienten und der zweiten Gruppe, die weiter unten beschrieben werden soll, nimmt Patient Nr. 12 ein (Abb. 24). Der 37-jährige Mann, der bereits mehrfach erwähnt wurde, litt bei einem schweren SHT, Le Fort-II-Fraktur, Milzruptur, Leberriß und Rippenserienfrakturen während der gesamten Beobachtungszeit an einer kompensierten Niereninsuffizienz. Seine Kreatininclearance lag im Mittel um 55 ml/min und betrug damit nur etwa 40% vom Sollwert. Die Aufzeichnungen beginnen am 6. Tag nach dem Unfall, da der Patient erst zu diesem Zeitpunkt aus einem anderen Krankenhaus auf unsere Intensivstation verlegt wurde, und endet mit dem 34. Tag. Die oben erwähnte "Mittelstellung" möchten wir in dem

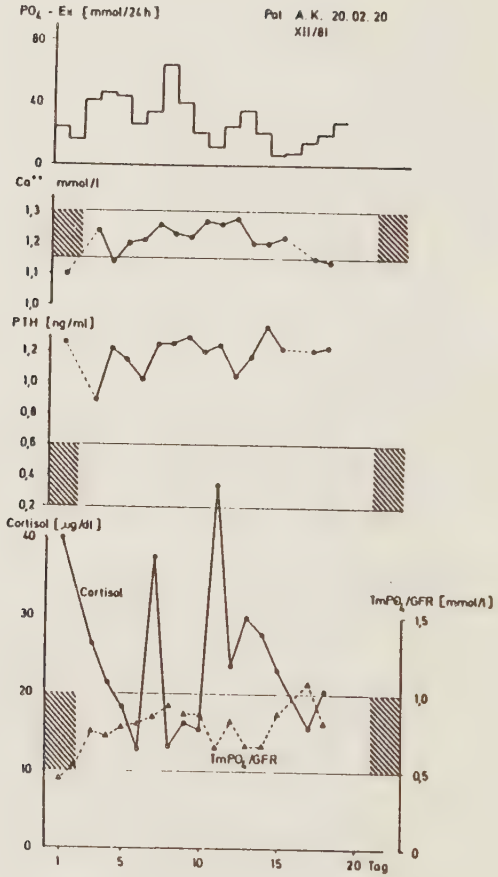

Abb. 23: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 11.

Sinne charakterisieren, daß bei diesem Patienten zwar über die gesamte Beobachtungszeit erhöhte Cortisolspiegel gefunden wurden, $TmPO_4/GFR$ sich aber zunehmend normalisierte. Die renale Phosphatexkretion lag in der frühen Beobachtungszeit um 20 mmol/24 h und stieg dann in charakteristischer Weise bis etwa zum 20. Tag an, wo sie ihr Maximum mit etwa 60 mmol/24 h erreichte, um anschließend wieder langsam abzufallen. Ca^{++} zeigte in der Phase der höchsten Phosphatexkretion die niedrigsten Werte, die knapp unterhalb der unteren Normgrenze lagen. In dieser Phase fanden sich auch erhöhte PTH-Spiegel, die jedoch offensichtlich keinen nachhaltigen Einfluß auf $TmPO_4/GFR$ ausübten. Der Plasmaphosphatspiegel schwankte zwischen minimal 0,65 mmol/l am 8. und 9. Tag und maximal 1,45 mmol/l am 18. Tag. Die renale Phosphatschwelle war initial mit Werten zwischen 0,4 und 06, mmol/l deutlich erniedrigt, normalisierte sich jedoch bis zum Ende der Beobachtungszeit auf Werte um 1 mmol/l. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß speziell in der späten Phase der Beobachtung diese Normalisierung der renalen Phosphatschwelle erfolgte, obwohl zu diesem Zeitpunkt deutlich erhöhte Plasmacortisolspiegel über 30 µg/dl gemessen wurden.

Die nächsten drei Patienten kann man wieder zu einer Gruppe zusammenfassen (Abb. 25 bis 27). Das Gemeinsame bei diesen Patienten war, daß ihre renale Phosphatschwelle zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung deutlich erniedrigt gefunden wurde. Das PTH zeigte ganz unterschiedliche Verläufe. Bei dem Patienten Nr. 14 in Abb. 26 war es deutlich erhöht, bei den beiden anderen Pa-

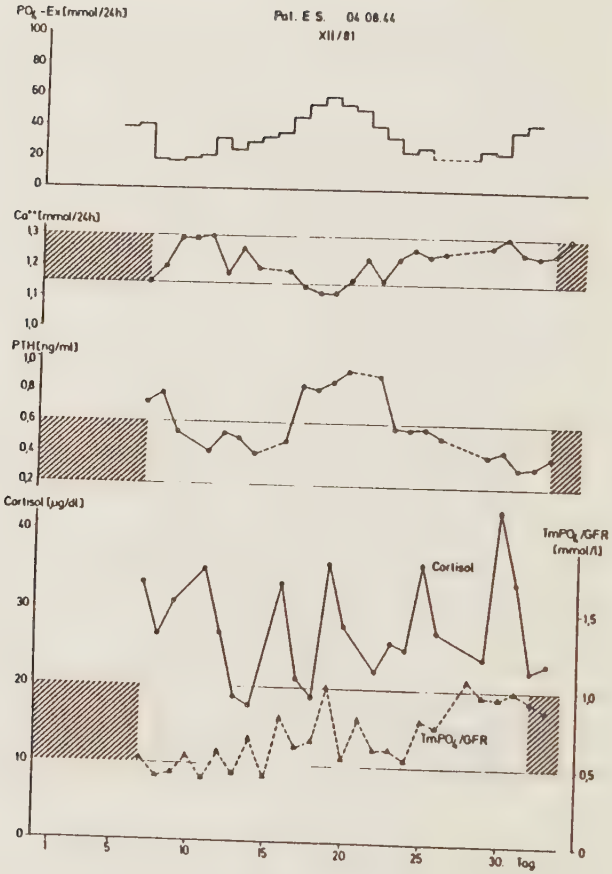

Abb. 24: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 12.

tienten lag es zu einem Großteil der Beobachtungszeit unterhalb der Nachweisgrenze. Darüberhinaus war bei keinem der Patienten eine deutliche Erhöhung des Cortisolspiegels zu beobachten. In Abb. 25 ist der Patient Nr. 15 dargestellt. Es handelte sich um einen 22-jährigen Mann, der ein sehr schweres SHT, mehrere offene Frakturen der unteren Extremitäten und eine Symphysensprengung erlitten hatte. Sein fulminant kataboler Verlauf komplizierte sich durch eine ausgeprägte diabetische Stoffwechsellage mit einer massiven Glukosurie (siehe auch Computerbogen in Abb. 1) und einem hohen Insulinbedarf. Er produzierte als Zeichen seines äußerst aggressiven Katabolismus die höchste renale Phosphatexkretion und die höchste Harnstoffexkretion des gesamten Kollektivs. Die Phosphatausscheidung nahm in den ersten Tagen nach dem Unfall rapide zu und betrug am 13. Tag fast 100 mmol/24 h. Am Ende der Beobachtungszeit lag sie immer noch bei 45 mmol/24 h. Die Harnstoffexkretion überschritt sogar 100 g/24 h. Ca^{++} lag bis auf einen Wert an der unteren Normgrenze am 3. Tag nach dem Unfall in der Regel im mittleren Normbereich. Der PTH-Spiegel war am 4. Tag mit einem Maximalwert von 1,3 ng/ml deutlich überhöht, die PTH-Aktivität war jedoch ab dem 6. Beobachtungstag unterhalb der Nachweisgrenze. Dieser Patient erhielt während der ersten 14 Behandlungstage zur Hirnödemprophylaxe Dexamethason. Interessant ist die Suppression des endogenen Cortisolspiegels unter die Nachweisgrenze. Mit Beendigung der Dexamethasontherapie erreichten die Cortisolspiegel rasch wieder den Normbereich. Die renale Phosphatschwelle war während der gesamten Beobachtungszeit nicht deutlich erniedrigt. Da-

bei scheint uns der interessanteste Befund, daß, im Gegensatz zu der Vermutung anderer Autoren (BIJVOET, persönliche Mitteilung), die Therapie mit Glucocorticosteroiden in einer relativ hohen Dosierung bei diesem Patienten keine Erniedrigung der renalen Phosphatschwelle bewirkte. Auch mit Wiederauftreten einer meßbaren endogenen Cortisolaktivität wurde die renale Phosphatschwelle nicht nachhaltig gesenkt. Einen ähnlichen Verlauf bezüglich des Verhältnisses von $TmPO_4$/GFR und Serumcortisolspiegel zeigte auch der Patient Nr. 14 in Abb. 26. Bei ihm handelte es sich um einen 16-jährigen jungen Mann, der bei einem Mopedunfall beiderseitige, zum Teil offene Trümmerfrakturen der Ober- und Unterschenkel, sowie eine Wirbelfaktur und eine Pfählungsverletzung erlitten hatte. Bei ihm verlief die renale Phosphatexkretion insofern eher etwas atypisch, als er nach einer hohen initialen Phosphatausscheidung zwischen dem 3. und 7. Tag einen nahezu phosphatfreien Urin ausschied. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient aber bereits deutlich katabol, kenntlich an einer renalen Harnstoffexkretion von etwa 60 g/24 h. Im Anschluß daran nahm die Phosphatexkretion den erwarteten typischen Verlauf. Der Maximalwert wurde mit 62 mmol/24 h am 13. Tag erreicht, der Maximalwert der Harnstoffexkretion betrug 96,5 g/24 h am 11. Tag. Während der Phase der höchsten renalen Phosphatexkretion zeigte auch Ca^{++} ein Minimum mit Werten an der unteren Normgrenze. Schon vorher waren die PTH-Spiegel kontinuierlich angestiegen und erreichten schließlich Werte, die mit 1,0 ng/ml deutlich über dem Normalwert lagen. Die Serumcortisolspiegel lagen in der Regel nur geringfügig über der Norm, und zu

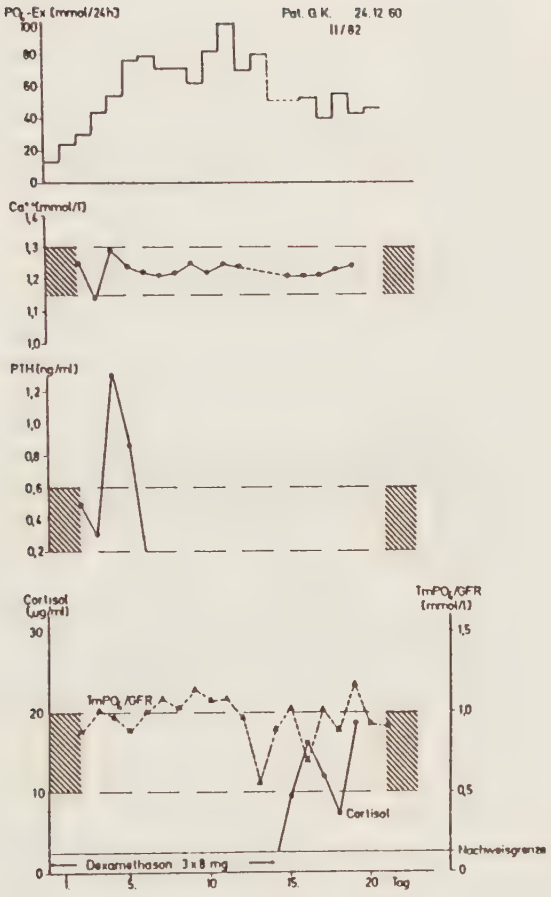

Abb. 25: Darstellung des Verlaufs der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 15. Bemerkenswert ist die Suppression des endogenen Cortisolspiegels unter die Nachweisgrenze unter der laufenden Dexamethasontherapie.

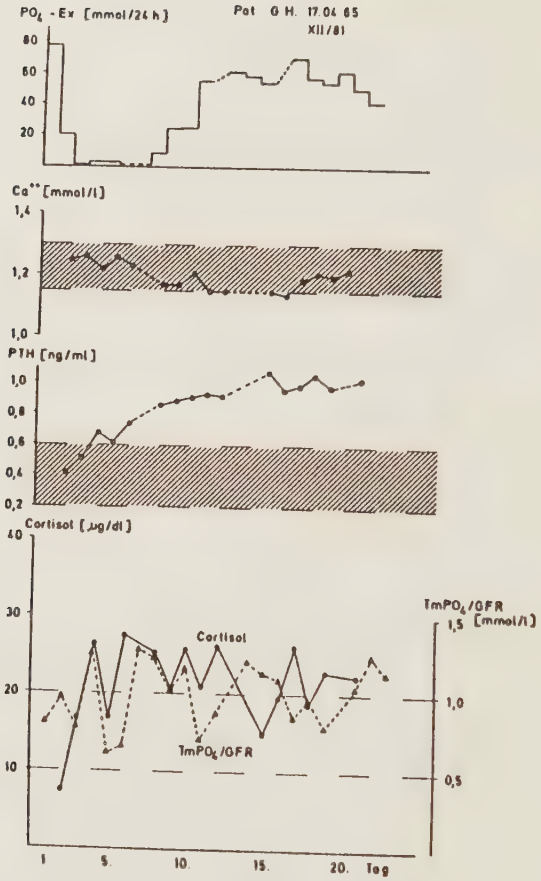

Abb. 26: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 14.

keinem Zeitpunkt fand sich eine bedeutende Absenkung der renalen Phosphatschwelle. Bei Patient Nr. 9 in Abb. 27 handelte es sich um einen 34-jährigen Mann, der neben einem schweren SHT eine perforierende Augenverletzung sowie mehrere periphere Frakturen erlitten hatte. Dieser Patient zeigte nur eine mäßige Katabolie, seine maximale Harnstoffexkretion betrug 52,5 g/24 h am 14. Tag. Seine Phosphatausscheidung erreichte mit etwa 45 mmol/24 h ein Plateau zwischen dem 7. und 16. Tag. Ca^{++} lag mit Ausnahme des ersten Tages im Normbereich. Die Parathormonaktivität war mit Ausnahme von 2 Tagen unterhalb der Nachweisgrenze. Dieser Patient hatte, wie oben erwähnt, eine ungewöhnlich hohe renale Calciumexkretion. Auch bei ihm lag, wie in den beiden vorher beschriebenen Fällen, $TmPO_4$/GFR zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung eindeutig unterhalb der Normgrenze. Gleichzeitig fanden sich die Cortisolspiegel bis etwa zum 10. Tag nur geringgradig erhöht und im Anschluß daran im Normbereich.

3.8.2. "Kurze Verläufe"

Zusätzlich zu den beschriebenen 7 Patienten haben wir noch bei 5 Patienten mit "kurzen Verläufen" die gleichen Messungen durchgeführt, und sie einzeln dargestellt, um die Anzahl der Meßwerte zu vergrößern und die ersten Tage nach dem Trauma besser dokumentieren zu können. Die renale Phosphatexkretion, Ca^{++}, PTH, Cortisol und $TmPO_4$/GFR sind in der gleichen Reihen-

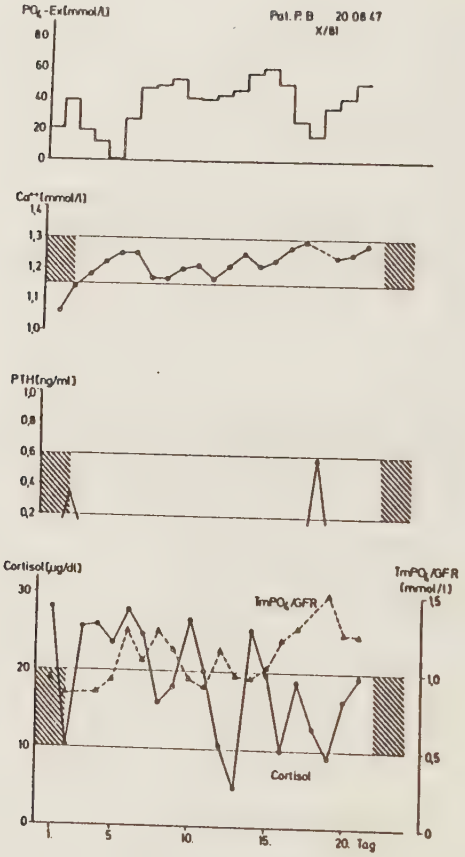

Abb. 27: Verlauf der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 9.

folge wie bei den "langen Verläufen" angeordnet. In Abb. 28 sind die Verläufe von zwei Patienten dargestellt, die beide ein sehr niedriges $TmPO_4/GFR$ in den ersten Tagen zeigten und nicht stark katabol waren. Der linke Verlauf stammt von einem 82 Jahre alten Mann (Patient Nr. 44), der von einem Lastkraftwagen angefahren wurde und ein mittelschweres SHT, Rippenserienfrakturen links, sowie eine Milzruptur erlitten hatte. Der Patient konnte 10 Tage lang beobachtet werden und verstarb dann am akuten Herz- und Kreislaufversagen. Seine Phosphatexkretion lag im Mittel bei 30 mmol/24 h. Interessant verlief bei ihm die Konzentration von Ca^{++} insofern, als er der einzige Patient war, der eine ständige Hypocalcaemie der ionisierten Fraktion aufwies. Der niedrigste Wert lag bei 0,98 mmol/l. Gleichzeitig war der Parathormonspiegel im Normbereich, zeigte aber in der Zeit der niedrigsten Calciumspiegel die höchsten Werte. Die Cortisolspiegel waren bei diesem Patienten enorm stark erhöht und erreichten am 2. Tag mit 53,2 µg/dl den höchsten von uns bisher gemessenen Wert. An diesem Tag war bei einem Plasmaphosphatspiegel von 0,61 mmol/l auf Grund eines Meßfehlers im Urin die renale Phosphatschwelle nicht zu bestimmen. Am 3. bzw. 4. Tag betrug der Plasmaphosphatspiegel 0,17 bzw. 0,31 mmol/l, und $TmPO_4/GFR$ lag bei 0,13 bzw. 0,24 mmol/l. Im Anschluß daran stieg $TmPO_4/GFR$, allerdings bei immer noch hoher Cortisolaktivität, zunehmend an. Bei dem 2. Patienten (Patient Nr. 45),dessen Verlauf auf der rechten Seite der Abb. 28 dargestellt ist handelt es sich um einen 27-jährigen Mann, der ein sehr schweres SHT, ein stumpfes Bauch- und Thoraxtrauma und eine Oberarmschaftfraktur

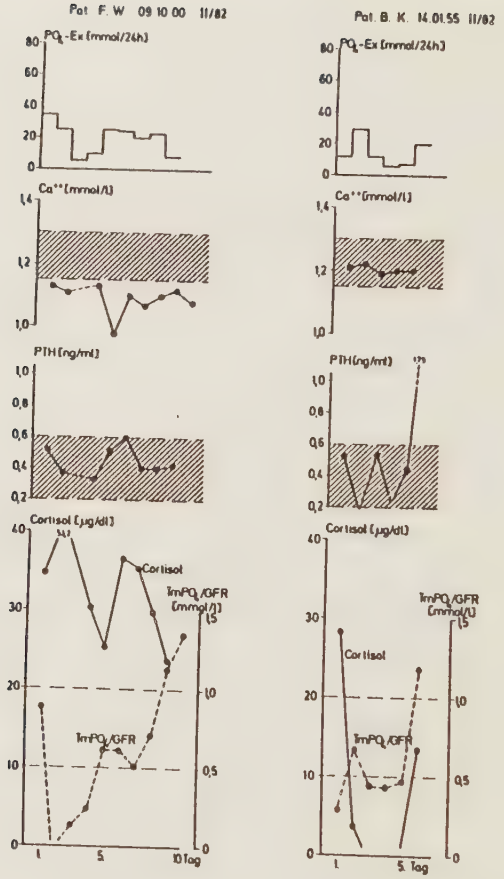

Abb. 28: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 44 (F.W.) und bei dem Patienten Nr. 45 (B.K.) jeweils mit "kurzen Verläufen".

rechts erlitten hatte. Wegen der Entwicklung eines malignen Hirndrucks erhielt der Patient vom Unfalltag bis zum 7. Tag eine hochdosierte Barbituratinfusion. Die Beobachtungen wurden nur 6 Tage lang durchgeführt, da der Patient im Anschluß daran rasch niereninsuffizient und dialysepflichtig wurde. Die Phosphatexkretion lag während der Beobachtungszeit im Mittel bei etwa 10 mmol/24 h, Ca^{++} lag bei 1,2 mmol/l und die Parathormonaktivität bewegte sich bis zum 5. Tag ebenfalls im Normbereich. Am 6. Tag erreichte allerdings der PTH-Spiegel mit 1,79 ng/ml den höchsten von uns bisher gemessenen Wert. Gleichzeitig betrug allerdings $TmPO_4$/GFR 1,18 mmol/l. Der Plasmacortisolspiegel war am ersten Tag deutlich über die Norm erhöht, gleichzeitig lag $TmPO_4$/GFR bei 0,29 mmol/l. In den folgenden Tagen fiel zwar der Cortisolspiegel auf nicht meßbare Werte ab, dies lag aber daran, daß der Patient vom ersten bis zum 3. Tag eine hochdosierte Therapie mit Dexamethason erhalten hatte. Bei diesem Patienten kann also, im Gegensatz zu dem Patienten Nr. 15 in Abb. 25, nicht sicher geschlossen werden, daß die Dexamethasontherapie ohne Einfluß auf die Höhe vom $TmPO_4$/GFR war, da der Patient auch am 3. bis 5. Tag eine renale Phosphatschwelle mit Werten zwischen 0,43 und 0,67 mmol/l zeigte.

Die folgenden zwei Patienten (Abb. 29) boten kein sonderlich klares Bild. Die Phosphatschwelle war in den ersten Tagen nur bei einem der beiden Patienten erniedrigt. Die anderen Parameter waren nicht sehr auffällig. Bei der linken Einzeldarstellung in Abb. 29. handelte es sich um einen 17-jährigen jungen Mann

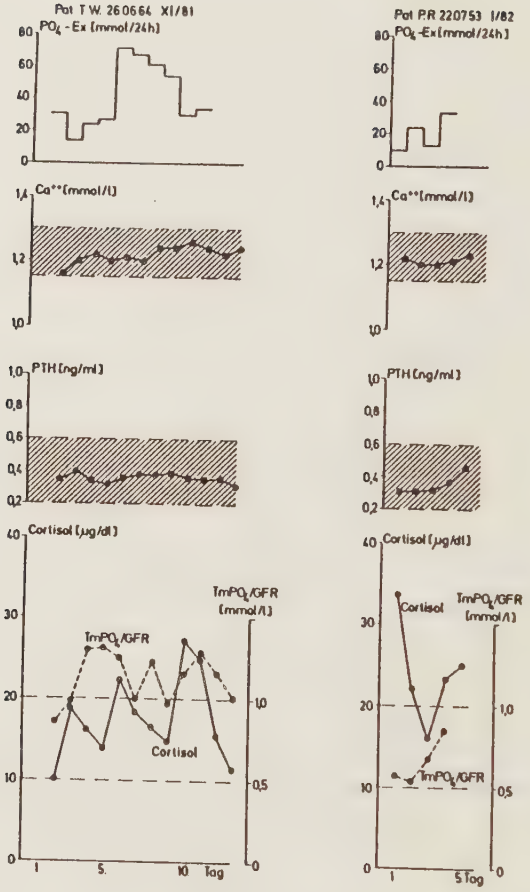

Abb. 29: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 41 (T.W.) und bei dem Patienten Nr. 43 (P.R.) jeweils mit "kurzen Verläufen".

(Patient Nr. 41), der ein SHT, eine Schädelbasisfraktur, eine offene Unterschenkelfraktur und eine Oberschenkelfraktur erlitten hatte. Der Patient konnte 13 Tage lang beobachtet werden, bevor er auf eine Normalstation verlegt wurde. In diesem Zeitraum war er zwischen dem 6. und 9. Tag stark katabol mit einer Phosphatexkretion von ca. 70 mmol/24 h am 6. Tag. Ca^{++} und PTH waren unauffällig. Bei normalem bis leicht erhöhtem Cortisolspiegel fanden sich normale Werte für $TmPO_4/GFR$. Der zweite Patient in Abb. 29 rechts, ein 29-jähriger Mann, der sich eine Rippenserienfraktur, eine Hüftgelenksfraktur, eine Ulna-, Sprunggelenks- und Patellafraktur zugezogen hatte und bis zur Verlegung nur 5 Tage lang beobachtet werden konnte, zeigte weder in der renalen Phosphatexkretion noch im Plasmaspiegel des ionisierten Calciums oder im PTH Auffälligkeiten. Seine Phosphatschwelle war in den ersten 3 Tagen nach dem Trauma deutlich erniedrigt und zeigte wieder eine lockere Beziehung zum Cortisolspiegel, der am 3. Tag im Normbereich lag und an den übrigen Tagen erhöht war. Das Absinken des Cortisolspiegels fiel mit dem Anstieg des $TmPO_4/GFR$ zusammen. Bei dem 41-jährigen Patienten Nr. 42 in Abb. 30 schließlich handelte es sich um einen Zustand nach Rippenserienfraktur mit Pneumothorax und Einriß der Prostatakapsel. Bei ihm war die renale Phosphatschwelle bis zum 8. Tag zum Teil enorm stark erniedrigt. Der Patient war nicht übermäßig katabol und zeigte keine Besonderheiten im Ca^{++}. Die PTH-Aktivität lag während der gesamten Beobachtungszeit unter der Nachweisgrenze. Die Plasmaphosphatspiegel und ebenso $TmPO_4/GFR$ schwankten zwischen dem 1. und 7. Tag zwischen etwa 0,25 und 0,5 mmol/l, so daß mehrfach Sub-

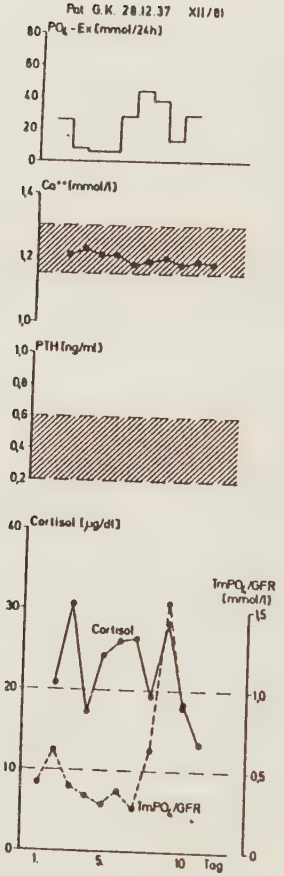

Abb. 30: Darstellung der Parameter wie in Abb. 21 bei dem Patienten Nr. 42 mit einem "kurzen Verlauf".

stitutionen mit 40 mmol Natriumdihydrogenphosphat pro 24 h erfolgten. Nach dem 7. Tag stieg $TmPO_4$/GFR sprunghaft auf eher hohe Werte an. Der Plasmacortisolspiegel war in den Tagen der maximalen Suppression von $TmPO_4$/GFR nur auf Werte zwischen 20 und 30 µg/dl erhöht und fiel gegen Ende der Beobachtungszeit in den Normbereich ab.

3.9. Beziehung zwischen Ca^{++} und PTH

Nachdem wir nun die Einzelverläufe dargestellt haben, hat man den Eindruck, daß zwischen den einzelnen beschriebenen Parametern keine sehr engen Beziehungen und Abhängigkeiten bestanden. Daraufhin prüften wir für Ca^{++} und PTH eine gegenseitige Abhängigkeit. Aus den Einzelverläufen war zwar bei einigen Patienten ersichtlich, daß bei niedrigem Ca^{++}-Spiegeln sich die PTH-Aktivität steigerte, aber immer in unterschiedlichen Bereichen. So fand sich zum Beispiel beim Absinken des Ca^{++} an die untere Normgrenze eine ansteigende PTH-Konzentration, die aber einmal im Normbereich lag, ein anderes Mal deutlich erhöht und in einem anderen Falle sogar unter der Nachweisgrenze war. Ebenso traten Ca^{++}-Werte im oberen Normbereich zusammen mit deutlich erhöhten PTH-Werten auf. Das Ergebnis der Abhängigkeitsprüfung von PTH und Ca^{++} zeigt Abb. 31. Darin stellten wir alle von uns gemessenen PTH- und Ca^{++}-Werte der "langen" und "kurzen Verläufe" gegeneinander dar. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die Normbereich der beiden beschriebenen Parameter. Es ist ersichtlich, daß viele Punkte, insbesondere im

Bereich der Ca^{++}-Konzentration zwischen 1,20 und 1,30 mmol/l unterhalb der unteren Nachweisgrenze für PTH lagen. Bei hohen PTH-Aktivitäten fanden sich neben einigen niedrigen auch hohe Spiegel für Ca^{++}. So hat man anhand dieser Darstellung den Eindruck, als ob bei den von uns untersuchten Patienten eine Beziehung zwischen dem Ca^{++}-Spiegel und der PTH-Aktivität nicht bestand. Inwieweit diese Schlußfolgerung gerechtfertigt ist, soll in der Diskussion näher untersucht werden.

3.10. Abhängigkeit der renalen Phosphatschwelle vom PTH- und Cortisolspiegel

Schließlich untersuchten wir noch, ob $TmPO_4/GFR$ von PTH abhängig sei (Abb. 32) und stellten bei allen "kurzen" und "langen Verläufen" das PTH gegen das $TmPO_4/GFR$ dar. Es ließ sich, wie schon aus den Darstellungen der einzelnen Verläufe zu erwarten war, keinerlei Beziehung zwischen den beiden Faktoren erkennen. Niedrige und hohe Phosphatschwellenwerte traten zusammen mit niedrigen und hohen PTH-Spiegeln auf. Bei PTH-Aktivitäten über 0,6 ng/ml (oberer Normbereich) lagen sogar mehr Werte für $TmPO_4/GFR$ über 0,8 mmol/l als darunter. Das bedeutet, daß aus unseren Befunden nicht ersichtlich ist, daß durch eine hohe PTH-Aktivität die renale Phosphatschwelle abgesenkt worden wäre.

Eine, wenn auch sehr lockere, Beziehung fanden wir dagegen, wie wiederum aus den Betrachtungen der Ein-

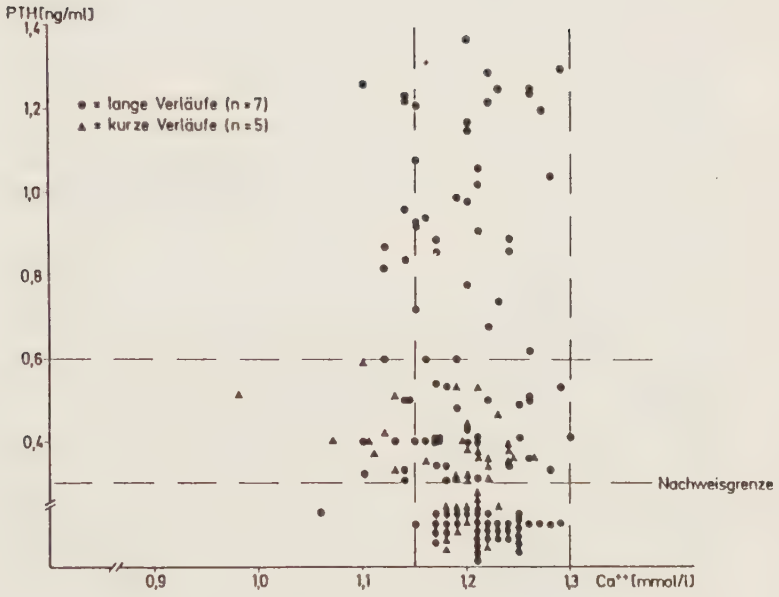

Abb. 31: Beziehung zwischen Ca^{++} und PTH-Spiegel im Serum bei allen von uns durchgeführten Messungen. Der Normalbereich für Ca^{++} und für PTH ist jeweils durch gestrichelte Linien dargestellt.

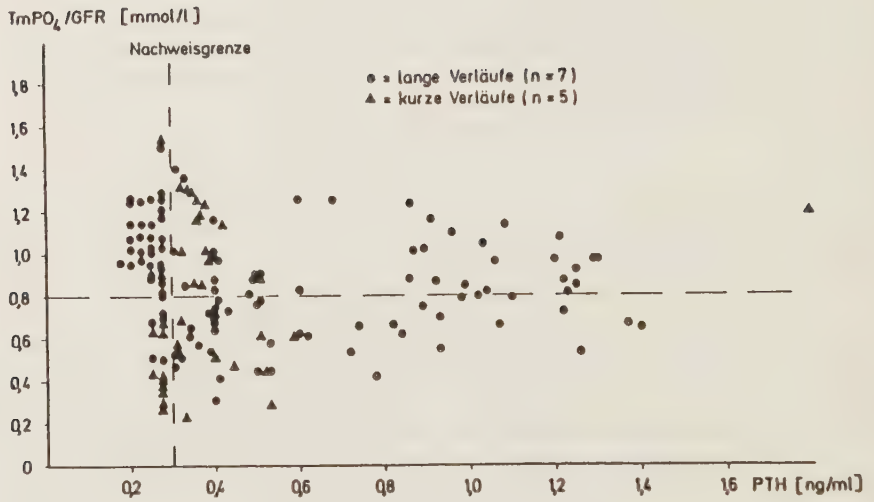

Abb. 32: Beziehung zwischen PTH-Spiegeln im Serum und renalem Schwellenwert ($TmPO_4/GFR$). Der untere Normwert für die Phosphatschwelle und die untere Nachweisgrenze für PTH sind als gestrichelte Linien mitgeführt.

zelverläufe zu erwarten war, zwischen dem Serumcortisolspiegel und $TmPO_4/GFR$. In Abb. 33 haben wir alle von uns gemessenen Cortisolspiegel gegen die entsprechenden Werte für $TmPO_4/GFR$ für die "langen" und "kurzen Verläufe" aufgetragen. Die senkrechten Linien auf der Abszisse bei 10 und 20 µg/dl stellen den Normalbereich für Cortisol dar. Die waagrechte Linie bei 0,8 mmol/l auf der $TmPO_4/GFR$-Achse entspricht der unteren Normgrenze für diesen Parameter. Aus dem Stichprobenumfang von n = 134 ließ sich die Regressionsgerade $y = - 0{,}0152\ x + 1{,}1811$ mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0{,}4108$ berechnen. Die Mehrzahl der erhöhten Cortisolwerte trat also tatsächlich im Zusammenhang mit einem niedrigen $TmPO_4/GFR$ auf, und niedrige Cortisolspiegel fanden sich häufiger im Zusammenhang mit hohen $TmPO_4/GFR$. Auch diese beiden zuletzt beschriebenen Befunde, daß nämlich in den von uns vorgelegten Ergebnissen eine Beziehung von $TmPO_4/GFR$ zum PTH-Spiegel nicht zu bestehen scheint, wohl aber in gewissem Umfang zum Plasmacortisolspiegel sollen in der Diskussion ausführlich gewürdigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.).

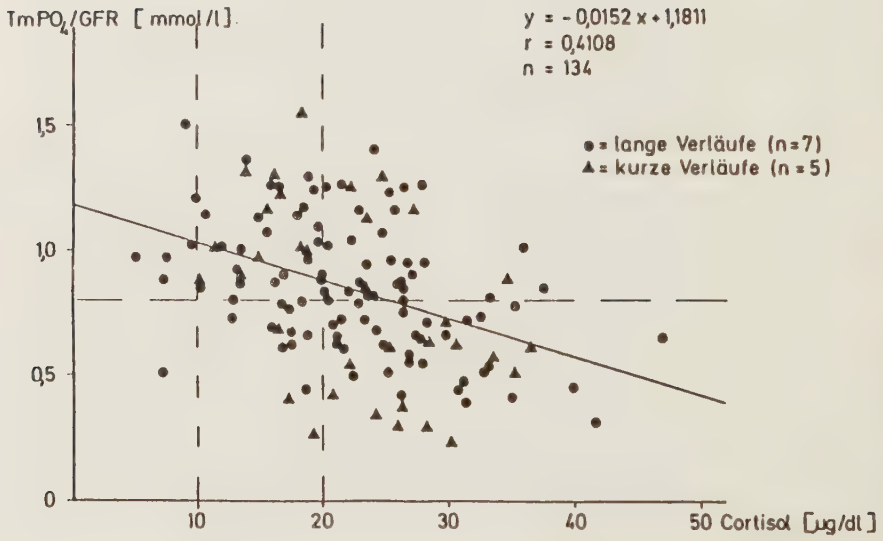

Abb. 33: Beziehung zwischen Serum-Cortisolspiegel und $TmPO_4/GFR$ bei den Patienten wie in Abb. 31 und 32. Der Normbereich für den Cortisolspiegel und der untere Grenzwert für die Phosphatschwelle sind als gestrichelte Linien mitgeführt.

4. Diskussion

Wir haben im ersten Teil der Darstellung unserer Befunde ausgeführt, daß die von uns untersuchten Patienten mit "langen" und "kurzen Verläufen" bezüglich der Bilanzierung von Wasser und Natrium, nicht zuletzt kenntlich an der Harnkonzentrierung, an der Tonizität des Körperwassers und an der fraktionellen Natriumexkretion unter dem Aspekt der Homöostase in aller Regel ein völlig normales Verhalten gezeigt haben. Dies kommt auch in der Tendenz zur eher überhöhten Kreatininclearance zum Ausdruck.Da diese Befunde praktisch identisch sind mit den bereits mehrfach zitierten Ergebnissen aus unserem Labor von SCHIED (102), bedürfen sie im folgenden keiner weiteren Diskussion mehr. Wir wollen uns vielmehr weiterhin nur noch mit den Fragen zum Calcium- und Phosphathaushalt nach schwerem Trauma unter der Bedingung einer nach klinischen Gesichtspunkten intakten Nierenfunktion beschäftigen.

4.1. Calcium

4.1.1. Einige Grundlagen aus der Physiologie

Calcium ist in vielfältiger Weise an zellulären und extrazellulären Funktionen beteiligt, man denke nur an das Skelettsystem, an die Erregung von Nerven- und Muskelzellen, an die Kontraktion des Herzens oder an die Blutgerinnung. Seine unterschiedliche Verteilung in verschiedenen Geweben bzw. Räumen des Körpers geht

Gewebe	Ca % KG	Ca mmol/kg	Ca mmol	Ca %	P mmol/kg	P mmol	P %
Knochen	10	4500	31.350	99,5	2700	19000	85
Muskel	45	1,5	48		60	1900	9
EZF	20	2,5	35	0,05	1,2	17	
ERY	3	0,02	0,04		20	40	6
Andere	22	4,0	60		80	1200	
Gesamt	100	450	31.500	100	320	22200	100

Tab. 12: Gesamtbestand und Verteilung von Calcium und Phosphat im menschlichen Körper

	mmol/l	%
Freie Ionen (Ca^{++})	1,10	44
proteingebunden (CaProt)	1,15	46
komplexgebunden (CaK)	0,25	10
davon: $CaHCO_3$	0,10	
$CaHPO_4$	0,04	
Ca-Citrat	0,04	
undefiniert	0,07	
diffusibel (CaD)	1,13	54
total (CaT)	2,50	100

Tab. 13: Aufteilung der verschiedenen Unterfraktionen des Calciums im Serum.

ebenso wie die für Phosphat aus Tab. 12 hervor. Dabei ist von grundlegender Bedeutung, daß der Gesamtkörperbestand von Calcium im Verhältnis zu dem anderer Elemente im Organismus, die auch als Kationen wirksam sind, enorm hoch ist, daß dieser aber praktisch ausschließlich im Knochen lokalisiert ist. So befinden sich im Körper einer gesunden 70 kg-Person etwa 30.000 mmol Calcium (im Vergleich dazu etwa 4800 mmol Natrium, 4200 Kalium und 1300 mmol Magnesium). Entsprechen Tab. 12 befinden sich davon aber nur etwa 150 mmol nicht im Skelettsystem. Die extrazelluläre Konzentration liegt um 2,5 mmol/l, die intrazellulären Konzentrationen teilweise noch wesentlich niedriger. Das gesamte "austauschbare" Calcium ("exchangeable pool") beträgt somit auch nur etwa 250 mmol und setzt sich aus der Menge im EZR, einem Teil des Bindegewebscalciums, dem Calcium der Zellmembranen und etwa 0,5% des Knochencalciums zusammen, das nur locker in der Knochenmatrix fixiert ist. Die externe Bilanz ("external balance") und die interne Umverteilung ("turnover") von Calcium bei einem gesunden Erwachsenen im steady state geht aus Abb. 34 hervor (nach 83). Die Zufuhr mit der Nahrung, wie sie für hochzivilisierte Länder üblich ist, beträgt etwa 25 mmol/Tag, wovon jedoch nur etwa 6 mmol als Differenz von absoluter Absorption und enteraler Sekretion Netto intestinal absorbiert werden. Die intestinale Nettoabsorption beträgt also bei der Aufnahme von 0,25 bis 0,5 mmol/kg KG x Tag Calcium nur etwa 20 bis 30% der mit der Nahrung zugeführten Menge. Im steady state entspricht diese intestinale Nettoabsorption der renalen Exkretion. Der Austausch

mit der Außenwelt beträgt also nur etwa 6 mmol/Tag ("external turnover") und die externe Bilanz ist Null. Entsprechend Abb. 34 impliziert dies steady state auch, daß die Aufnahme von Calcium zur Neubildung von Knochen der Abgabe von Calcium aus dem Skelett durch Knochenresorption entspricht (beide sind in unserem Beispiel mit 8 mmol/Tag angegeben).

Wie wir unter 4.2. noch darlegen werden, sind nur etwa 60% der Gesamtcalciumkonzentration im Serum ultrafiltrierbar und können damit auch die Glomerulummembran passieren. Damit werden bei einem gesunden Erwachsenen etwa 0,12 x 1440 x 2,3 x 0,6 = 240 mmol Calcium täglich glomerulär filtriert, von denen etwa 99% tubulär rückresorbiert werden müssen. Davon werden etwa 60% im proximalen Konvolut resorbiert, je etwa 15% in der pars recta und im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife und etwa 9% im distalen Konvolut bzw. im kortikalen Sammelrohrbereich. So spielt bei dem relativ niedrigen extrazellulären Gehalt an Calcium auch hier die Niere eine wichtige, wenn auch vielleicht nicht die entscheidende Rolle, für die Konstanterhaltung des Plasmacalciumspiegels (63). Anstieg des Plasmacalciumspiegels führt zur vermehrten renalen Calciumexkretion. Die tubuläre Calciumrückresorption wird durch PTH und 1,25-OH-Vitamin D_3 gefördert und unter anderem durch Calcitonin, Wachstumshormon, die Schilddrüsenhormone, Mineralo- und Glukocorticosteroide, durch Volumenexpansion und durch Furosemid und Mannit gehemmt.

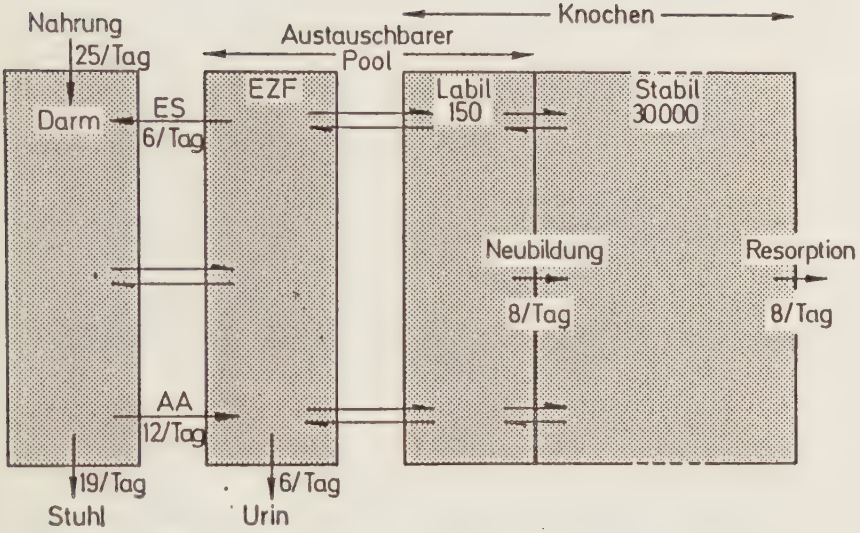

Abb. 34: Externe Bilanz und interne Umverteilung von Calcium bei einem gesunden Erwachsenen im "steady state". Die angegebenen Zahlenwerte haben als Einheit mmol. ES = endogene Sekretion, EZF = extrazelluläre Flüssigkeit, AA = absolute Absorption. Doppelte Pfeile bedeuten einen reversiblen Vorgang.

4.1.2. Totalcalcium versus ionisiertes Calcium

Aus Tab. 13 (nach 82) sind typische Durchschnittswerte für die Gesamtcalciumkonzentration im Plasma und ihre Unterfraktionen ersichtlich. Es ist lange bekannt, daß das Calcium im Serum oder im Plasma (Ca_T) jeweils etwa zur Hälfte in ionisierter Form (Ca^{++}) und in nichtionisierter Form vorliegt (Ca^{++} - CA_T), wobei letztere prinzipiell wiederum in zwei Fraktionen zerfällt, nämlich in eine relativ große proteingebundene Fraktion (CaProt) und in eine relativ kleine komplexgebundene Fraktion (Ca_K). Dabei ist bedeutsam, daß die biologischen Wirkungen des Calciums ganz offenbar nur von der Konzentration der ionisierten Fraktion abhängen, die allerdings nach dem Massenwirkungsgesetz in fester Beziehung zur proteingebundenen Fraktion zu stehen scheint:

$$K = \frac{Ca^{++} \times Prot^{--}}{CaProt}$$

Die mittlere Konzentration von Ca^{++} in Tab. 13 von 1,10 mmol/l basiert auf mehreren Untersuchungen mit der ionenseleketiven Elektrode der Firma ORION, die seit 1965, allerdings mehr im Rahmen der Forschung als in der klinischen Routine, zum Einsatz gekommen ist. "Normalwerte" mit dieser Elektrode liegen generell niedriger als die für die von uns verwendete Elektrode der Firma Radiometer angegebenen Werte von 1,15 bis 1,30 mmol/l. So fand zum Beispiel MOORE (77) in einer großen Studie "Normalwerte" von 1,14 $\pm$ 0,13 mmol/l und DROP et al (30) 1,12 $\pm$ 0,02 mmol/l. LADENSON et al (61, 62) gaben allerdings auch mit der ORION-

Elektrode, die Ca^{++}-Werte für gesunde Erwachsene mit 1,175 bis 1,375 mmol/l an. Das Phänomen, daß mit der ORION-Elektrode in der Regel die Fraktion des ionisierten Calciums um etwa 0,1 mmol/l niedriger als mit der Radiometer-Elektrode gemessen wird, konnte in seinen Ursachen bisher nicht aufgeklärt werden (O.SIGGAARD-ANDERSON, persönliche Mitteilung). Wie das ionisierte Calcim (Ca^{++}) ist auch das komplexgebundene Calcium (Ca_K) in vivo und in vitro mehr oder weniger frei diffusibel (Ca_D), was zum Bespiel für die glomeruläre Filtration von Bedeutung ist (siehe oben). Neben der Komplexbindung mit Bicarbonat, Phosphat und Citrat (letzteres spielt bekanntlich bei Massivtransfusionen eine große Rolle)dürfte unter anderem auch eine solche mit Sulfat und Lactat erfolgen (77). Die Proteinbindung des Calciums erfolgt ganz überwiegend an Albumin, was schon seit den grundlegenden Untersuchungen von MC LEAN und HASTINGS (75) bekannt ist. MOORE (77) fand in seinen Untersuchungen an den Seren gesunder Freiwilliger ein mittleres Ca_T von 2,477 $\pm$ 0,286 mmol/l, ein mittleres Ca^{++} von 1,136 $\pm$ 0,126 mmol/l, eine mittlere proteingebundene Fraktion von 1,00 mmol/l bei einer Gesamtproteinkonzentration von 72,3 g/l mit 47,3 g/l Albumin und 25,0 g/l Globulinen. Gleichzeitig betrug die komplexgebundene Fraktion 0,32 $\pm$ 0,03 mmol/l. Er zeigte, daß zwar die Beziehung von CaProt zur Albuminkonzentration sehr eng war, daß aber auch etwa 10 bis 20% des proteingebundenen Calciums an Globuline gebunden sind, und gab als Arbeitshypothese zur Abschätzung der proteingebundenen Fraktion folgende Formel an:

$$CaProt = 0{,}019 \ Alb + 0{,}004 \ Glob \ .$$

Die Bindung des Plasmacalciums an die Plasmaproteine ist stark pH-Abhängig, da H^+- und Ca^{++}-Ionen offenbar um die Bindungstellen an den Proteinen konkurrieren. MOORE (77) gab eine Änderung des ionisierten Calciums um 0,42 mmol/l pro pH-Einheit an, und DROP et al (30) fanden aus ihren Untersuchungen die Beziehung:

$$\log Ca^{++} = 4{,}5044 - 0{,}4902\ pH.$$

Bemerkenswert ist noch, daß die Konzentration des ionisierten Calciums gleichermaßen, das heißt, mit gleichen Resultaten und Variabilitäten aus Serum und aus Vollblut bestimmt werden kann. Bei letzterem besteht allerdings das Problem der Heparinisierung: Da das konventionelle Heparin-Natrium bedeutende Mengen an ionisiertem Calcium bindet, muß zur Bestimmung des ionisierten Calciums ein spezielles, calciumhaltiges Heparin verwendet werden, durch das die Meßwerte praktisch nicht verfälscht sind.

Wie die bereits erwähnten Untersucher (30, 61, 62, 77) sind sich auch viele andere, die sich mit dieser Materie sorgfältig beschäftigt haben, darin einig, daß speziell im "Normalbereich" die Beziehung zwischen Ca_T, wie es zum Beispiel heutzutage noch praktisch ausschließlich in klinischen Labors bestimmt wird, und Ca^{++}, welches ganz offenbar die biologisch relevante Größe darstellt, völlig unbefriedigend ist, und daß im Grunde Ca_T eher noch ein indirektes Maß für die Plasmaproteinkonzentration als für Ca^{++} darstellt. So zeigten zum Beispiel PEDERSEN (86) und HUSDAN et al (49), daß die Ände-

rungen im Ca_T, die durch Lagewechsel (Liegen bzw. aufrechtes Stehen) verursacht sind, ausschließlich durch Änderung der Plasmaproteinkonzentration bei konstantem Ca^{++} verursacht sind. Dies Phänomen der mehr oder weniger zufallsbedingten Divergenz von Ca_T und Ca^{++} meinen wir auch in unseren Befunden demonstriert zu haben. Wir hatten anhand von Abb. 16 und 17 und von Tab. 11 gezeigt, daß bei den von uns beobachteten 7 Patienten mit "langen Verläufen" und bei weiteren 10 Patienten mit "kurzen Verläufen" bei insgesamt etwa 180 Messungen das ionisierte Calcium über drei Wochen nach dem Unfall ganz erstaunlich gut im Normbereich von 1,15 bis 1,30 mmol/l gehalten werden konnte (Mittelwert 1,197 $\pm$ 0,005 mmol/l), daß aber gleichzeitig praktisch immer das Ca_T unter der Normgrenze von 2,05 mmol/l bzw. bestenfalls im unteren Normbereich lag (Mittelwert 1,976 $\pm$ 0,110 mmol/l). In Tab. 11 hatten wir berechnet, daß sich daraus bei pH-Werten im physiologischen Bereich die Fraktion des nichtionisierten Calciums im Mittel zu 0,780 $\pm$ 0,0099 mmol/l ergab, ein Wert, der sicher unternormal ist, auch wenn wir im Vergleich mit Tab. 13 berücksichtigen müssen, daß der mittlere Sollwert für unser Labor für Ca_T nur etwa 2,35 mmol/l, für Ca^{++} aber etwa 1,225 mmol/l beträgt. Während also in Tab. 13 der Prozentsatz von Ca^{++} an Ca_T nur 44% beträgt, ergeben unsere mittleren Sollwerte einen solchen von 52%, unsere Messungen anhand von Tab. 11 aber 60,6%. Der Versuch einer Deutung dieses Phänomens wurde anhand von Abb. 35 unternommen. Hier sind im oberen Teil alle von uns gemessenen Werte für Ca_T - Ca^{++} gegen die

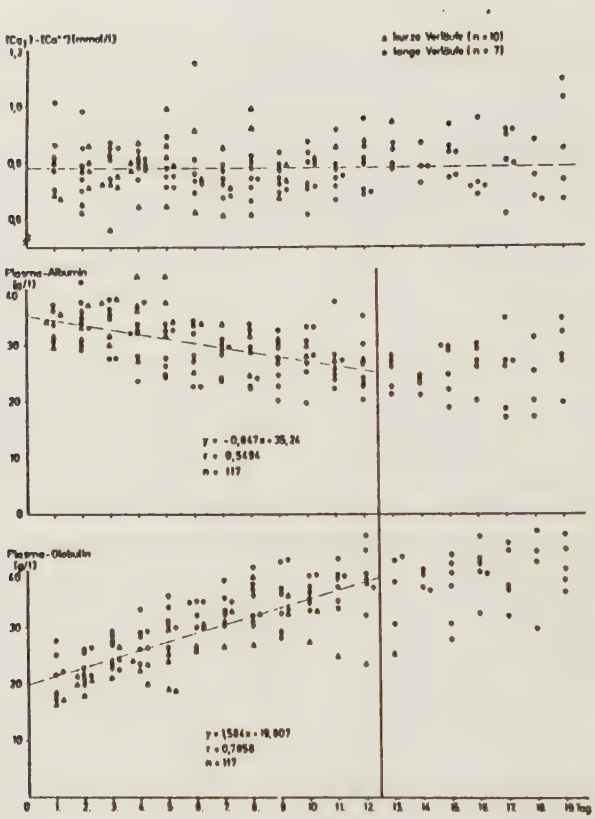

Abb. 35: Konzentration des nichtionisierten Calciums im Pla
ma sowie Plasmaalbumin- und Plasmaglobulinkonzentr
tion in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall
Zusammenfassung aller Messungen bei Patienten mit
"langen" und "kurzen Verläufen". Der Mittelwert f
Ca_T-Ca^{++} von 0,78 mmol/l wurde als gestrichelte Li
mitgeführt. Beim Plasmaalbumin und beim Plasmaglob
lin wurde eine lineare Regressionsgerade der Konze
trationen gegen die Zeit nach dem Unfall bis zum
Unfalltag durchgeführt.

Zeit nach dem Unfall aufgetragen, wobei der Mittelwert von 0,78 mmol/l als gestrichelte Linie mitgeführt wurde. Es zeigt sich, daß dieser Mittelwert über die Zeit nach dem Unfall keine wesentlichen Schwankungen erfuhr. Weiterhin zeigt Abb. 35 die zugehörigen Albumin- und Globulinkonzentrationen, die wegen des relativ konstanten Stichprobenumfangs eher willkürlich bis zum 12. Tag. einschließlich mittels einer linearen Regression gegen die Zeit verrechnet wurden. Es zeigt sich, daß, statistisch betrachtet, bei einer Proteinkonzentration von etwa 55 g/l die Albuminkonzentration am ersten Tag etwa 35 g/l betrug, und dann kontinuierlich abfiel, während die Globulinkonzentration am ersten Tag etwa 20 g/l betrug und bis zum 12. Tag auf etwa 39 g/l anstieg. Die Tendenz zum Anstieg der Gesamtproteinkonzentration bei fallender Albumin- und stark ansteigender Globulinkonzentration im Sinne einer zunehmenden Dysproteinaemie wurde in ganz ähnlicher Weise bei vergleichbaren Patienten unlängst in unserem Labor auch von BUTZ (18) gezeigt und scheint typisch für Patienten nach schwerem Trauma unter dem beschriebenen Therapieregime zu sein. Berechnet man aus diesen Daten CaProt nach der oben angegebenen Formel nach MOORE (77), so ergäbe sich für diesen Parameter am ersten Tag nach dem Unfall im Mittel ein Wert von etwa 0,75 mmol/l und am 12. Tag ein Wert von etwa 0,63 mmol/l. Berücksichtigt man weiterhin, daß in dem Parameter $Ca_T - Ca^{++}$ in Abb. 35 neben CaProt auch noch die, wenn im einzelnen auch unbekannte, so doch eher niedrige und vermutlich eher konstante komplexgebundene Fraktion enthalten ist, so scheint es

uns legitim, zu vermuten, daß die erniedrigte nichtionisierte Calciumfraktion ($Ca_T - Ca^{++}$) bei unseren Patienten nach Trauma initial überwiegend durch die Hypoproteinaemie verursacht war, und daß ihre relative Konstanz späterhin als Summeneffekt der abfallenden Albuminkonzentration bei überproportional steigender Globulinkonzentration zustande kam. Nach diesen Überlegungen scheint es fast müßig, darauf hinzuweisen, daß bei solchen Patienten, und sicherlich ebenso bei vielen anderen Patientengruppen mit rasch wechselnder Proteinkonzentration und Neigung zur Dysproteinaemie die Bestimmung von Ca_T zu absolut nichtssagenden Resultaten führt, die so rasch wie möglich durch die nun leicht zugängliche Bestimmung von Ca^{++} ersetzt werden sollten.

4.1.3. Die Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma unter spezieller Berücksichtigung der Intensivtherapie

Eine zum Teil extreme ionisierte Hypocalcaemie ist im Zusammenhang mit der Citratapplikation bei Bluttransfusionen (17, 47) und bei extrakorporaler Zirkulation mit und ohne Vorfüllung des Maschinenreservoirs mit Blut (5) inzwischen durchaus geläufig und kann deletäre Folgen für Herzfunktion und peripheren Gefäßwiderstand haben (31). Berichte über das Verhalten des ionisierten Calciums im Zusammenhang mit Intensivpflegebedingungen sind bisher noch außerordentlich spärlich. TRUNKEY et al (113, 114) zeigten in zwei Untersuchungen an Menschenaffen, daß es bei Auslösung eines hämorrhagischen bzw. septischen Schocks zum Abfall des

ionisierten Calciums kommt, der durch die anschließende Volumentherapie noch akzentuiert wird. Sie vermuteten, daß es durch geänderte Membranpermeabilitäten im Schock zum Abwandern von Ca^{++} von extra- nach intrazellulär kommt. DROP und LAVER (29) berichteten 1975 in mehr anekdotischer Form über 8 Patienten mit kardiogenem Schock, in der Regel nach kardiochirurgischen Eingriffen, bei denen Ca^{++} auf Werte zwischen 0,21 und 0,53 mmol/l erniedrigt war. Bei diesen Patienten fiel auf, daß die üblichen Calciumsubstitutionen in Form des Chloridsalzes keinen nachhaltigen Effekt auf den Spiegel des ionisierten Calciums hatten. KOVALIK et al (59) berichteten, daß bei schwer traumatisierten Patienten in der frühen postoperativen Phase unter einer, allerdings unsinnig hohen, Albuminsubstitution von 150 g/Tag über 3 bis 5 Tage der Spiegel für das ionisierte Calcium um 0,9 mmol/l und damit niedriger als in einer Vergleichsgruppe lag, die nicht mit Albumin behandelt wurde. Die Autoren wollten nicht ausschließen, daß diese ionisierte Hypocalcaemie, die allerdings nach unserer Meinung klinisch unerheblich ist, durch die vermehrte Bindung von Calcium an Albumin verursacht war. Eine Abnahme von Ca_T bei akuter Pankreatitis ist schon seit längerem bekannt. 1975 berichteten WEIR et al (121) auch über eine Abnahme von Ca^{++} bei 11 konsekutiven Patienten mit akuter Pankreatitis. Dabei fanden sie Werte zwischen 0,24 und 1,10 mmol/l (bei Normalwerten von 0,87 bis 1,15 mmol/l).

Während die bisher zitierten Arbeiten bezüglich der Ca^{++}-Spiegel zum Vergleich mit unseren Befunden nur mit Mühe herangezogen werden können, da bei unseren

Patienten weder Schock noch forcierte Albumingabe oder akute Pankreatitis eine Rolle gespielt haben, ist kürzlich eine Arbeit von SZYFELBEIN et al (111) publiziert worden, die wir in dieser Hinsicht für sehr interessant halten. Die Autoren berichteten über 25 Patienten im Alter von 6 bis 75 Jahren mit Verbrennungen zwischen 25 und 85% der Körperoberfläche, die überwiegend parenteral ernährt wurden, wobei auch Calcium in einer Menge von etwa 0,2 mmol/kg KG und Tag substituiert wurde. Bei der Mehrzahl dieser Patienten fand sich nicht nur, wie ja auch in unserer Studie, eine Erniedrigung von Ca_T (Normalwert hier 2,20 bis 2,40 bis 2,60 mmol/l) auf Werte bevorzugt um 2,0 mmol/l bis mindestens zum 14. Tag nach der Verbrennung, sondern gleichzeitig war, in Abweichung von unseren Daten, auch das Ca^{++} (Normalwert 0,95 bis 1,03 bis 1,15 mmol/l) mehr oder weniger deutlich erniedrigt. So lagen die Tagesmittelwerte des Kollektivs bis zum 14. Tag zwischen 0,79 $\pm$ 0,10 und 0,90 $\pm$ 0,10 mmol/l, und Minimalwerte unter 0,6 mmol/l fanden sich bis zum 28. Tag nach der Verbrennung. Der Plasmamagnesiumspiegel lag im Normbereich oder darüber und der Plasmaphosphatspiegel war, ähnlich wie hier beschrieben, bis etwa zum 10. Tag erniedrigt. Die Diskrepanz zwischen der eben beschriebenen Studie von SZYFELBEIN et al mit ionisierter Hypocalcaemie nach Verbrennungen und Normalwerten für Ca^{++} nach schwerem Trauma in unseren Untersuchungen scheint uns im Moment nicht auflösbar. Weitere Untersuchungen zu dieser Frage, die auch die Calciumzufuhren und das Verhalten von PTH, Vitamin D und Calcitonin berücksichtigen, sind vonnöten.

4.1.4. Ionisiertes Calcium und Parathormon (PTH)

Die Nebenschilddrüse, die, wie der Name schon sagt, als paariges Organ mit einem Gewicht von ca. 30 bis 40 mg neben der Schilddrüse angelegt ist, produziert nur mit 15 bis 20% ihrer biosynthetischen Aktivität Parathormon. Dieses ist ein Polypeptid, bestehend aus 84 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 9500 Dalton (14, 83). Biologische Aktivität besitzen neben dem Originalhormon das N-terminale Ende der Peptidkette und vermutlich andere Fragmente der Kette, die durch den Metabolismus entstehen. Dies sind die Polypeptidstücke mit der Aminosäurensequenz 1 bis 34 und in geringerem Umfang die Aminsäurensequenz 2 bis 27. Vor der Neubildung des Hormons entsteht in der Nebenschilddrüse ein längerkettiges Vorläuferprotein, das auch praeproparathyreoides Hormon genannt wird. Es enthält 25 Aminosäuren mehr als die nächste Stufe, das proparathyreoide Hormon. Diese 25 Aminosäuren sind stark hydrophob und dienen dazu, den an den Polyribosomen entstehenden Proteinkettenkomplex zum rauhen endoplasmatischen Reticulum zu leiten, in dem der erste Schritt zur Verpackung des Hormons in sekretorische Granula geschieht. Im intrazisternalen Raum wird der hydrophobe Rest abgetrennt, und es entsteht das Pro-Hormon. In den Zisternen des Golgiapparats werden nochmals 6 Aminosäuren abgetrennt, und das komplette Hormon kann nun sezerniert werden. Die Regulation der Synthese und der Sekretion ist bis jetzt noch nicht völlig aufgeklärt. Man kann aber über das PTH sagen, daß seine Speicher relativ limitiert sind. Es werden auch alpha- und beta-adrenerge und dopaminerge Rezeptoren an den Zellmembranen der Nebenschilddrüse diskutiert. Man vermutet auch histaminerge Rezeptoren, da die Gabe von Cimeti-

din (einem H2-Rezeptoren-Blocker) die PTH-Ausschüttung bei urämischen Patienten verhindert (14). In der Nebenschilddrüse wird ein weiteres sekretorisches Protein neben dem PTH synthetisiert und in den gleichen Speichern gehalten und bei Bedarf sezerniert. Seine Funktion ist unbekannt, scheint aber sensitiver auf Änderungen des extrazellulären Calciums zu sein als PTH selbst.

Das sezernierte PTH mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten wird in der Niere und hauptsächlich in der Leber metabolisiert (48, 83). Hier wird das PTH selektiv zwischen den Aminosäuren 33 und 34 bzw. 36 und 37 gespalten. Die entstehenden biologisch inaktiven C-terminalen Fragmente mit den Aminosäuren 34 bis 84 und 37 bis 84 werden überwiegend in der Leber produziert und haben mit 1 bis 2 Stunden eine beträchtlich längere Halbwertszeit als das PTH selbst. Der Niere kommt die Hauptrolle bei der Entfernung des PTH und seiner Metaboliten aus dem Kreislauf zu. So kommt es bei einer gestörten Nierenfunktion wegen der verminderten Clearance der Metaboliten zu einer beträchtlichen Verlängerung ihrer Halbwertszeit. Wie erwähnt, besitzen auch die Kettenfragmente mit der Aminosäuresequenz 1 bis 34 und 2 bis 27 eine biologische Aktivität. Dem Fragment 1 bis 34 wird neuerdings sogar die Hauptwirkung bei der Ausschwemmung von Calcium aus dem Knochen zugeschrieben (50), während das vollständige Hormon (Aminosäuren 1 bis 84) mehr auf den Phosphathaushalt wirken sollte. Neue Erkenntnisse über die Entstehung biologisch aktiver bzw. inaktiver Metaboliten

des PTH und deren spezieller Wirkungen in den verschiedenen Teilbereichen der PTH-Aktivität (Knochen, Niere, Vitamin D, Intermediärstoffwechsel, Säure-Basenhaushalt) sind in nächster Zukunft noch reichlich zu erwarten.

Das PTH kann mittels verschiedener Radio-Immuno-Assays (RIA) nachgewiesen werden (siehe Abb. 36). Bei der einen Methode weist man das N-terminale Ende des Hormons nach, was bedeutet, daß das vollständige Hormon und die biologisch aktiven Fragmente Aminosäuren 1 bis 34 und Aminosäuren 2 bis 27 erfaßt werden. Der Nachteil dieser Nachweismethode gegenüber der zweiten Methode liegt in der geringeren Sensitivität, obwohl bei letzterer Art die Sensitivität auch nicht besonders hoch ist. Hier wird das C-terminale Ende erfaßt und damit einerseits das vollständige Hormon (Aminosäuren 1 bis 84) und andererseits die nicht-aktiven Metabolite (Aminosäuren 32 bis 84 und Aminosäuren 37 bis 84). Dabei ist zu berücksichtigen, daß letztere, wie bereits erwähnt, eine deutlich längere Halbwertszeit als das aktive Hormon haben und daher normalerweise in 50- bis 100-fach höherer Konzentration als dies vorliegen können. Der C-terminale RIA-Nachweis des PTH erfaßt also nur zu einem geringen Bruchteil das aktive Hormon und zum ganz überwiegenden Teil biologisch inaktive Metaboliten, die ebenfalls noch das immunoreaktive C-Terminal enthalten (84). Die Plasmakonzentration und damit auch die biologische Wirkung des PTH ist demnach abhängig

a) von dessen Sekretionsrate,
b) von der fraktionellen Rate des Aufbrechens der Bindungen in der Peptidkette und

c) von der Clearance der Metaboliten.
Dabei wird noch nicht in Rechnung gestellt, daß auch Metaboliten, die mit der C-terminalen Methode nicht erfaßt werden, zumindest in bestimmten Teilbereichen, biologische Wirkung entfalten können. Die mit der C-terminalen Methode nachgewiesenen immunoreaktiven Substanzen (iPTH) bestehen also nur zu einem geringen Bruchteil aus aktivem Hormon. Bei konstanter Abbaurate und konstanter Clearance der Metaboliten sind beide jedoch eng miteinander korreliert, und die Nachweismethode ist insbesondere zur Erkennnung langfristiger Tendenzen in der Aktivität des PTH außerordentlich wertvoll (84).

Die Hauptwirkung von PTH ist ohne Zweifel die Aufrechterhaltung des Calciumspiegels im Serum, und hier vor allem der ionisierten Fraktion. Diese Regulierung des Calciums innerhalb seiner spezifischen Grenzen erfolgt durch mindestens 4 Mechanismen. Im akuten Fall führt der Abfall des Ca^{++} zu einer sofortigen Aktivitätssteigerung des PTH, das seinerseits

1. aus dem Knochen diejenigen Calciumionen in den EZR freisetzt, die zuletzt in den Knochen eingebaut wurden und daher noch am nächsten an der Oberfläche sind.
2. Gleichzeitig wird auch mittels PTH die renale Calciu resorption gesteigert.
3. Weiterhin führt PTH zur Phosphaturie, um das exogen zugeführte und das zusammen mit dem Calcium aus dem Knochen freigesetzte Phosphat renal zu eliminieren. Ohne Elimination würde das Phosphat wieder das Calcium abbinden, und der Calciumspiegel würde wieder auf den Ausgangswert abfallen.

4. Schließlich stimuliert PTH die Synthese von 1,25-OH-Vitamin D_3 in der Niere, welches seinerseits dann eine vermehrte Calciumresorption aus dem Gastrointestinaltrakt ermöglicht.
   Der "feedback loop" zur Konstanterhaltung von Ca^{++} besteht demnach im Prinzip nur aus zwei Teilen, nämlich dem Ca^{++} selbst und dem PTH (83).

Wir hatten anhand von Abb. 16 gezeigt, daß in den von uns vorgelegten Untersuchungen Ca^{++} in aller Regel im Normbereich gefunden wurde, und daß nur bei 24 der insgesamt 170 durchgeführten Messungen eine mäßige ionisierte Hypocalcaemie mit Werten zwischen 0,98 und 1,14 mmol/l gefunden wurde. Auf der anderen Seite hatten wir in Abb. 31 den Versuch unternommen, den negativen "feedback loop" zwischen Ca^{++} und PTH zu demonstrieren, und hatten gezeigt, daß aus unseren Untersuchungen eine Korrelation dieser beiden Parameter nicht zu erkennen war. Dies mag generell mit den skizzierten Problemen in der Methodik des C-terminalen Radio-Immuno-Assays in Zusammenhang stehen. Doch selbst, wenn wir in unseren Untersuchungen einen konstanten Metabolismus von PTH und eine konstante Clearance der Metabolite und damit eine enge positive Korrelation zwischen der Menge des gesamten C-terminalen immunoreaktiven Materials (iPTH) und dem aktiven Hormon unterstellen, wäre die in Abb. 31 dargestellte fehlende Beziehung zwischen Ca^{++} und PTH durchaus erklärbar. Eine enge Korrelation dieser beiden Parameter wäre nämlich nur zu erwarten gewesen, wenn in dem "feedback loop" in jedem Falle Ca^{++} die variable und PTH die resultierende Größe dargestellt hätte (83). Wenn jedoch in einem Kollektiv beide Möglichkeiten vorkommen können,

daß nämlich einmal Ca^{++} die Variable und PTH die resultierende Größe und im anderen Falle PTH die Variable und Ca^{++} die resultierende Größe ist, dann ist eine enge Beziehung dieser beiden Parameter a priori nicht zu erwarten. So besteht im normocalcaemischen Bereich der Abb. 31 einerseits die Möglichkeit, daß bei hohem Zufluß von Calcium zum EZR die PTH-Aktivität niedrig oder sogar unter der Nachweisgranze lag, und die Normocalcaemie trotzdem problemlos aufrecht erhalten werden konnte. Als Beispiele hierfür können die Einzelverläufe in Abb. 25 und 27 herangezogen werden. Dazu würde auch passen, daß der Patient P.B. in Abb. 27, wie erwähnt, mit Abstand die höchste renale Calciumexkretion aller untersuchten Patienten hatte. Auf der anderen Seite könnte bei eher niedrigem Zufluß von Calcium zum EZR eine hohe PTH-Aktivität vonnöten gewesen sein, um Ca^{++} im Normbereich zu halten. Beispiele hierfür wären die Einzelverläufe in Abb. 23 und 26. Im hypocalcaemischen Bereich in Abb. 31 müßte bei niedrigen oder normalen PTH-Werten, die immerhin bei 17 Messungen beobachtet wurden (diese Konstellation wird besonders schön im Einzelverlauf des 82-jährigen Patienten F.W. in Abb. 28 demonstriert), ein relativer Hypopharathyreoidismus diskutiert werden, wie er von ROBERTSON et al (94) bei Patienten mit akuter Pankreatitis vermutet wurde. Mögliche Mechanismen dafür wären zum Beispiel Magnesiumverarmung oder erhöhte Calcitoninaktivität, was in unserer Studie nicht geprüft wurde. Hier wäre also PTH die Variable des "feedback loops" gewesen. Bei den wenigen Fällen von Hypocalcaemie mit erhöhtem iPTH müßte auch an eine relative Resistenz des Zielorgans Knochen gegenüber der Wirkung des Hormons gedacht werden ("target-organ-unresponsiveness", 84), die

nur durch exogene PTH-Zufuhr hätte ausgeschlossen werden können (94).

Zusammenfassend läßt sich zu der Frage Ca^{++} und iPTH, die allerdings nicht im Zentrum unseres Interesses lag, feststellen, daß die mangelnde Beziehung dieser beiden Größen anhand von Abb. 31 durchaus nicht durch methodische Unzulänglichkeiten verursacht gewesen sein muß, wenn wir unterstellen, daß unterschiedlich von Fall zu Fall einmal Ca^{++} und ein anderesmal iPTH die Variable des "feedback-loops" war. Um diese Zusammenhänge weiter aufzuklären, hätte es zum Beispiel experimenteller Variationen von Ca^{++}, der exogenen PTH-Zufuhr und der Messung anderer bedeutsamer Parameter, wie Magnesium, Calcitonin, Glucagon und anderem bedurft.

4.1.5. Renale Calciumexkretion

Wir hatten anhand von Abb. 17 gezeigt, daß der Median der renalen Calciumexkretion unserer 7 Patienten mit "langen Verläufen", ausgehend von extrem niedrigen Werten unmittelbar nach dem Unfall, in der Folgezeit langsam anstieg und nach 3 Wochen Werte um 5 mmol/24 h erreichte. Die Minima lagen, mit Ausnahme der beiden letzten Beobachtungstage, unter 1 mmol/24 h, und die Maxima, die überwiegend von dem Patienten Nr. 9 stammten, erreichten schließlich Werte zwischen 10 und 15 mmol/24 h. Die renale Calciumexkretion einer Normalperson liegt bei 4 bis 7 mmol/24 h (siehe auch Abb.34) und ist im steady state natürlich abhängig von der ente-

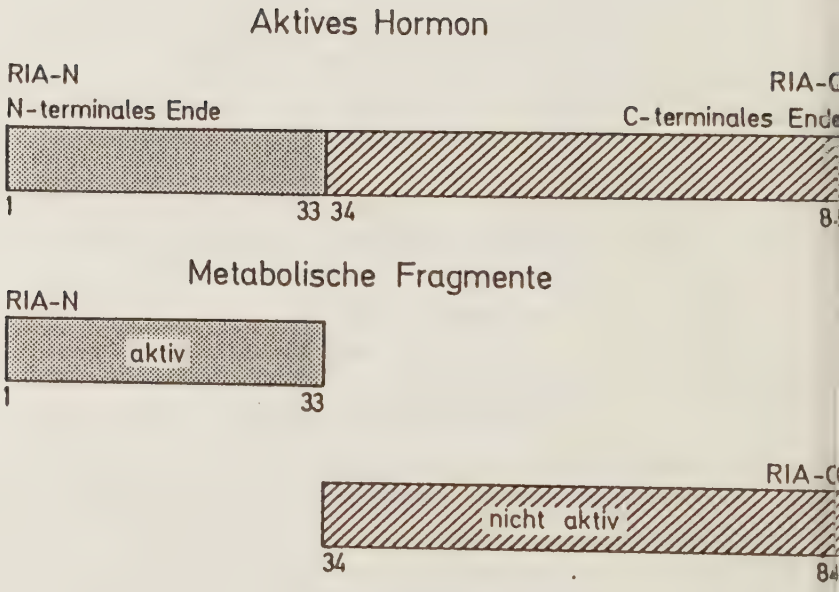

Abb. 36: Nachweis von PTH und seinen Metaboliten durch schiedene Radio-Immuno-Assays die entweder das oder N-terminale Ende der Polypeptidkette nach weisen.

ralen Nettoabsorption, die entsprechend Absatz 4.1.1. normalerweise 20 bis 35% der oral zugeführten Calciummenge beträgt. Unsere Patienten erhielten, wie oben ausgeführt, in der Regel zunächst eine überwiegend parenterale, calciumfreie Ernährung, die zum frühestmöglichen Zeitpunkt durch eine genormte Sondenkost mit einem Calciumgehalt von 13 mmol/l ergänzt wurde, sodaß ein typischer Patient aus unserem Kollektiv der "langen Verläufe" in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums im Mittel etwa 1,5 l dieser Sondenkost, entsprechend etwa 20 mmol Calcium, zugeführt bekam. Unter Zugrundelegung einer enteralen Nettoresorption von 20 bis 30% und der renalen Calciumexkretion von im Mittel 4 bis 5 mmol/24 h könnte also in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums bei unseren Patienten eine ausgeglichene Calciumbilanz bestanden haben. In den oben zitierten Untersuchungen von SZYFELBEIN et al (111) an Verbrennungspatienten lag die renale Calciumexkretion in den ersten 6 Tagen zwischen 1,1 und 3,7 mmol/24 h, was mit unseren Daten durchaus vergleichbar ist. SCHENK und MOYLAN (101) legten 1979 interessante Untersuchungen an 10 Patienten am 7. bis 15. Tag nach schwerem Trauma vor, die einheitlich bei enteraler oder parenteraler Ernährung 20 mmol/Tag Calcium erhielten. Dabei betrugen bei parenteraler Ernährung die renalen Exkretionen zwischen etwa 10 und 17 mmol/Tag und bei enteraler Ernährung zwischen 2 und 12 mmol/Tag. Gleichzeitig fanden die Autoren, daß bei höherer Proteinzufuhr eine vermehrte renale Calciumexkretion erfolgte, deren Ursachen allerdings nicht geklärt werden konnten. In jedem Falle war aber die Calciumbilanz positiv.

Wenn auch in unseren Untersuchungen Calciumbilanzen nicht erstellt wurden, so gibt es keinen stichhaltigen Hinweis dafür, daß diese bei unseren Patienten in bedeutendem Umfang negativ gewesen sein könnten. Selbst der oben genannte Patient Nr. 9, der bezüglich seiner hohen renalen Calciumexkretionen einen Sonderfall darstellte, erhielt zum Zeitpunkt der Exkretionen zwischen 10 und 15 mmol/Tag immerhin 40 mmol/Tag über die Magensonde. Die Klärung der Frage, ob und unter welchen Bedingungen im Anschluß an schwere Verletzungen negative Calciumbilanzen auftreten könnten, ist nicht ohne Relevanz, da seit der Erstbeschreibung durch CUTHBERTSON im Jahre 1929 (24) immer wieder die Vermutung geäußert wird, daß die Immobilisation, wie man sie auch bei unseren Traumapatienten unterstellen könnte, per se zur negativen Calciumbilanz führe. Dabei werden unseres Erachtens aber die Rahmenbedingungen von Ernährung, Hormonhaushalt, Nierenfunktion und die Rolle des Vitamin D bisher noch zu wenig berücksichtigt.

4.2. Phosphat

4.2.1. Einige Grundlagen aus der Physiologie

Phosphat, das im menschlichen Organismus in einer Gesamtmenge von etwa 22.000 mmol vorkommt (siehe Tab. 12) und eine fundamentale Rolle spielt, man denke nur an die Energiegewinnung und Energieübertragung, läßt sich in eine Säure-unlösliche Fraktion, die aus Phospholipiden besteht, und in eine Säure-lösliche Fraktion, bestehend

aus organischen Phosphatestern und anorganischem Phosphat, einteilen. Das anorganische Phosphat seinerseits kommt in vier verschiedenen Formen gemäß der Dissoziationsgleichung

$$H_3PO_4 \longrightarrow H_2PO_4^- + H^+ \longrightarrow HPO_4^{2-} + H^+ \longrightarrow PO_4^{3-} + H^+$$

vor. Bei einem Körpergewicht von 70 kg läßt sich zur Verteilung im Körper (Tab. 12) sagen, daß 85% des Körperphosphats im Knochen lokalisiert sind. Das sind ca. 2700 mmol/kg oder 19.000 mmol. Die Muskulatur ist am Gesamtphosphat mit 9% oder 60 mmol/kg oder 1900 mmol und der EZR einschließlich der Erythrozyten und anderen mit 6% beteiligt. Das heißt, daß im Gegensatz zum Calcium der Gehalt der Weichteile, und hier speziell der Skelettmuskulatur, an Phosphat beträchtlich ist. Die extrazelluläre Flüssigkeit hat einen Phosphatgehalt von etwa 1,2 mmol/l, die Erythrozyten einen solchen von 20 mmol/kg und andere Weichteile sogar bis zu 80 mmol/kg. Das Gesamtphosphat beträgt bei einem 70 kg schweren gesunden Menschen 320 mmol/kg. Die Konzentration des Phosphats beträgt für freies HPO_4^{2-} 0,81 mmol/l (68%), für $H_2PO_4^-$ 0,20 mmol/l (17%) und für proteingebundes Phosphat 0,12 mmol/l (10%). Die übrigen 5% sind komplexgebunden und zwar als $CaHPO_4$ und als $MgHPO_4$ (83).

Anorganisches Phosphat kann nur auf drei Arten in den oragnischen Pool in der Zelle kommen, nämlich

a) Über die Glycolyse mittels des bekannten Embden-Meyerhof-Stoffwechselweges: Hier wird Glycerinaldehyd-3-Phosphat zusammen mit einem Molekül anorga-

nischem Phosphat zu 1,3-Diphosphoglycerat, das zusammen mit ADP 3-Phosphoglycerat und ein Molekül ATP ergibt,

b) über die oxydative Phosphorylierung, die in den Mitochondrien stattfindet, hier entsteht aus ADP und anorganischem Phosphat direkt ATP, und

c) über Glykogen, wobei anorganisches Phosphat direkt mit Glykogen reagiert und Glykogen-1-Phosphat gebildet wird, das sich seinerseits wieder schnell in Glukose-6-Phosphat umwandelt.

Diese Stoffwechselvorgänge sind durch Versuche gut dokumentiert, in denen dem Körper Glukose zugeführt wurde und nach 1 bis 2 Stunden ein Abfall des anorganische Phosphats im Plasma um 0,05 bis 0,15 mmol/l gefunden wu de. Ebenso ist der Phosphatabfall postprandial gut doku mentiert (84). Im IZR schließt die schon oben genannte Säure-unlösliche Fraktion die Phosphoglyceride und Sphingolipide, die an die Zellmembranen gebunden oder in Zellorganellen enthalten sind, ein. Weiterhin gehören dazu noch die Nucleinsäuren und Nucleoproteine, die mit dem Zellkern verbunden sind. Die Säure-lösliche Fraktion im IZR umfaßt die phosphathaltigen Glycolyse-Zwischenprodukte, Nucleotide, Kreatinphosphat, gemischt organische Phosphatverbindungen und eine kleine Menge an freiem anorganischem Phosphat.

Die Phosphatzufuhr liegt bei einem gesunden Menschen mi normaler Ernährung bei etwa 40 mmol/Tag. Die fraktionel Nettoabsorption beträgt ca. 65% (83), das sind etwa 30 mmol/Tag. Entscheidend für den Körper ist beim Phosphat

stoffwechsel der Austausch des Phosphats mit den Weichteilgeweben, deren Phosphatkapazität von der Anzahl der Zellen und der Menge des intrazellulären Proteins, Kaliums, und Wassers abhängt.

Man begeht keinen entscheidenden Fehler, wenn man davon ausgeht, daß trotz der verschiedenartigen Einflüsse der geringgradigen Plasmaproteinbindung von Phosphat (ca. 10%), des Löslichkeitskorrekturfaktors der Plasmaproteine und des Gibbs-Donnan-Faktors die Konzentration von Phosphat im Plasma und in der Tubulusflüssigkeit gleich ist (13), das heißt, bei einer mittleren Plasmakonzentration von 1 mmol/l werden täglich etwa 180 mmol Phosphat glomerulär filtriert, von denen normalerweise nur etwa 20% ausgeschieden werden ($FePO_4$ = 0,2). Der Löwenanteil der Phosphatrückresorption erfolgt im proximalen Tubulus (2/3), und hier wiederum bevorzugt innerhalb der ersten 10 bis 20% des proximalen Konvoluts, wo Phosphat im Verhältnis zu Wasser und Natrium überproportional rasch zurückgenommen wird (63). Bei fehlendem PTH werden zu den etwa 66% des filtrierten Loads im proximalen Konvolut weitere 15% in der pars recta des proximalen Tubulus rückresorbiert, so daß bei intakten Tieren etwa 35% und bei thyroparathyreoidektomierten Tieren etwa 10% vom filtrierten Load im frühdistalen Tubulus superfizieller Nephrone auftauchen. Die Rolle des distalen Tubulus und des Sammelrohrs bei der Phosphatrückresorption ist keineswegs klar. Hier scheinen, ähnlich wie bei der Natriumrückresorption, bedeutende Unterschiede zwischen corticalen und juxtamedullären Nephronen zu bestehen. Der Transport von Phosphat aus der Tubulusflüssigkeit über die luminale Bürstensaummembran in die Tubuluszelle, die selbst eine hohe intrazelluläre Phosphat-

konzentration aufweist, erfolgt gegen einen elektrochemischen Gradienten und muß daher energieverbrauchende Schritte enthalten, die offenbar mit dem aktiven Natriumtransport gekoppelt sind. Dabei wird ein Phosphatanion (HPO_4^{2-}) zusammen mit zwei Natriumionen vermutlich unter Mithilfe der Natrium-Kalium-ATPase transportiert. Die Sättigungsfähigkeit des tubulären Phosphattransports wurde schon 1933 von PITTS (88) erkannt.

Eine Vielzahl von Faktoren kann den tubulären Phosphattransport beeinflussen: PTH und Calcitonin hemmen über die Bildung von Cyclo-AMP den Phosphattransport an der Bürstensaummembran. Die Rolle von 1,25-OH-Vitamin D_3 ist nicht eindeutig. Akut scheint es am ehesten über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration antiphosphaturisch zu wirken. Eine vermehrte Zufuhr von Phosphat zum extrazellulären Raum, entweder über Infusionen oder über vermehrte gastrointestinale Aufnahme oder auch über vermehrte Phosphatfreisetzung aus dem Knochen führt über eine Vermehrung des filtrierten Loads zur Phosphaturie. Daneben darf aber nicht übersehen werden, daß eine vermehrte Phosphatzufuhr zur Hypocalcaemie führen kann, die ihrerseits über vermehrte PTH-Freisetzung (siehe Abschnitt 4.1.4.) zur Phosphaturie führt. Unter bestimmten Bedingungen kann auch die Infusion von Bicarbonat, Glukose und Aminosäuren phosphaturisch wirken (74). Im gleichen Sinne wirkt eine Volumenexpansion des EZR, die zur Natriurese führt, sowie Diuretika, wie Thiazide, Azetazolamid, Furosemid, Ethacrynsäure und Mannitol, die alle auch die proximale Natriumrückresorption hemmen (63).

Für den Kliniker sind die soeben beschriebenen Details zur Nierenphysiologie und zum Einfluß der verschiedensten Mechanismen auf den tubulären Phosphattransport, isoliert betrachtet, zum Verständnis des Phosphathaushalts wenig hilfreich. Hier können Betrachtungen zur Homöostase des Phosphathaushalts (83) und zum Tm-Konzept (13) weiterführen. Das "steady state" des Phosphathaushalts wird ausschließlich von der Niere aufrechterhalten. Das Modell der homöostatischen Funktion der Niere läßt sich am einfachsten durch einen Wassertank mit einem Einlaß- und einem Auslaßhahn erklären (siehe Abb. 37). Der Flüssigkeitsspiegel im Tank stellt im speziellen Fall die Phosphatkonzentration im EZR dar. Im Gleichgewichtszustand ("steady state") reguliert sich das Niveau im Tank (h in Abb. 37) selbst automatisch in dem Sinne, daß die durch den Auslaßhahn (die Niere, Hahn B in Abb. 37) austretende Menge den Zustrom zum EZR (Hahn A) ausgleicht und der Spiegel von der Beziehung zwischen hydrostatischem Druck und Durchfluß bei einer bestimmten Öffnung der Ein- und Auslaßhähne abhängt. Für Substanzen, wie für Harnstoff ist die Öffnung des Auslaßhahns relativ fixiert, sodaß der Spiegel sich direkt mit dem Zustrom zum Tank ändert. Bei Phosphat kann die Hahneinstellung homöostatisch kontrolliert werden, sodaß der Spiegel trotz verschieden großer Zuströme konstant bleibt. Die Charakteristik des Hahns B (Niere) kann man verstehen, wenn man annimmt, daß der Durchfluß (abhängige Variable) sich als Funktion des Spiegels (unabhängige Variable) ändert. Um einen konstanten Plasmaphosphatspiegel aufrecht zu erhalten, wird Phosphat entsprechend diesem vergröberten Modell von der Niere behandelt. Dabei resultieren Änderungen in der Einstellung des Auslaßhahns

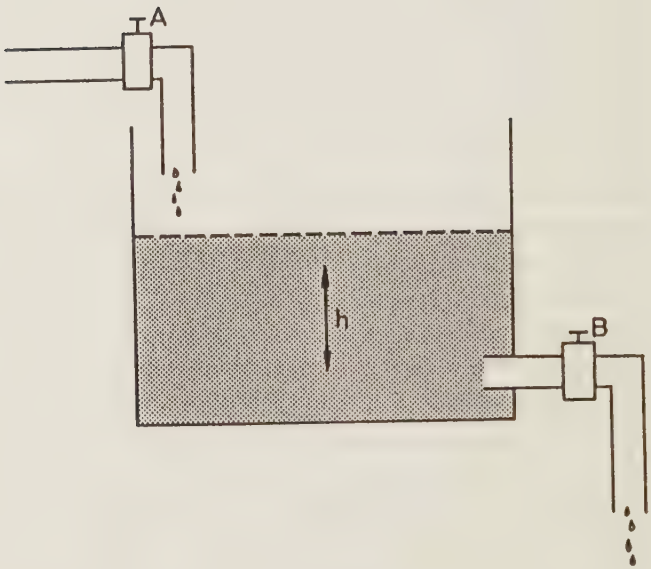

Abb. 37: Einfaches hydraulisches Modell der homöostatisc
Funktion der Niere auf den Phosphathaushalt. Di
Höhe des Flüssigkeitsspiegels im Tank (h) stell
in unserem Fall die Phosphatkonzentration im EZ
dar. A = Einlaßhahn, B = Auslaßhahn.

kurzfristig zwar in einer Änderung des Durchflusses (Phosphaturie bzw. Antiphosphaturie), langfristig aber (bei konstantem Zufluß) in einer Änderung des Wasserspiegels im Tank, das heißt in Änderungen des Plasmaphosphatspiegels (83). Im Gegensatz zum Beispiel zu Glukose, deren Plasmaspiegel vollständig durch extrarenale Mechanismen, einschließlich der Wirkung der verschiedenen Hormone auf die Aufnahme und Freisetzung von Glukose aus Leber und Muskel determiniert wird, gibt es beim Phosphat außer der enteralen Nettoabsorption keinen wichtigen extrarenalen Regulationsmechanismus. Die Höhe des Plasmaphosphatspiegels wird also im wesentlichen von der Niere determiniert.

Das Tm-Konzept, das anhand von Abb. 2 bereits kurz im methodischen Teil der Arbeit vorgestellt wurde, soll hier noch weiter vertieft werden. Studien zum renalen Transport von Glukose hatten gezeigt, daß bei Steigerung des filtrierten Loads von Glukose durch Steigerung des Plasmaspiegels mittels Infusion die tubuläre Rückresorption auch gesteigert wurde, und zwar zunächst im gleichen Verhältnis zur Steigerung des filtrierten Loads, und dann zunehmend langsamer, bis schließlich eine maximale Resorptionsrate (Tm_g) erreicht wurde. Oberhalb derselben wurden weitere Zunahmen des filtrierten Loads komplett ausgeschieden (83). Gleiche Verhältnisse liegen für den renalen Transport von Phosphat vor, und der Plasmaspiegel, bei dem theoretisch bei gegebenem Zufluß von Phosphat zum EZR und gegebener GFR nicht mehr alles filtrierte Phosphat rückresorbiert werden kann, sondern Spuren im Endharn erscheinen, ist als $TmPO_4/GFR$ in Abb. 2 geometrisch dargestellt. Dabei wird angenommen, daß ein steady state der-

gestalt besteht, daß der Zufluß von Phosphat zum EZR der renal ausgeschiedenen Menge (UPO_4 x V) entspricht. Der entscheidene Unterschied zwischen Glukose und Phosphat besteht lediglich darin, daß normalerweise Tm_g/GFR wesentlich höher als der Plasmaspiegel liegt, so daß weder Glukose renal eliminiert wird, noch die Niere zur Konstanterhaltung des Plasmaglukosespiegels beiträgt. Beim Phosphat dagegen schwankt der Plasmaspiegel nur in relativ engen Grenzen um den theoretischen Schwellenwer ($TmPO_4$/GFR), und die Niere leistet über Veränderungen dieses Wertes den entscheidenden Beitrag zur Homöostase des Plasmaphosphatspiegels. In Abb. 38 sind im wesentlichen nochmals die Verhältnisse wie in Abb. 2 bezüglic der Beziehung von renaler Exkretion UPO_4 x V und Plasmaspiegel (PPO_4) von Phosphat dargestellt. Aus dieser Abbildung wird nun allerdings deutlich, daß der untere Teil der Kennlinie nicht etwa gerade, wie aus Abb. 2 hätte vermutet werden können, sondern gebogen verläuft. Dies Phänomen wird als "Splay" bezeichnet und tritt bei allen Substanzen auf, die renal nach dem Tm-Prinzip behandelt werden (Glukose, Bicarbonat, Calcium, Magnesium etc.). Es bedeutet, daß bei einem bestimmten Plasmaspiegel (AT = "appearance threshold") die Substanz zunächst nur in Spuren im Urin erscheint, und mit steigendem Plasmaspiegel ihre renale Exkretion (in der Splay-Region) zunächst langsam und dann immer schneller zunimmt, bis schließlich das Tm der Gesamtniere erreicht ist (ST = "saturation threshold"). An diesem Punkt geht dann die gebogene Kennlinie in eine Gerade über, da nun jeder Zuwachs an filtriertem Load (PPO_4 x GFR) (die Steilheit d Kennlinie entspricht ja der GFR, wie anhand von Abb. 2

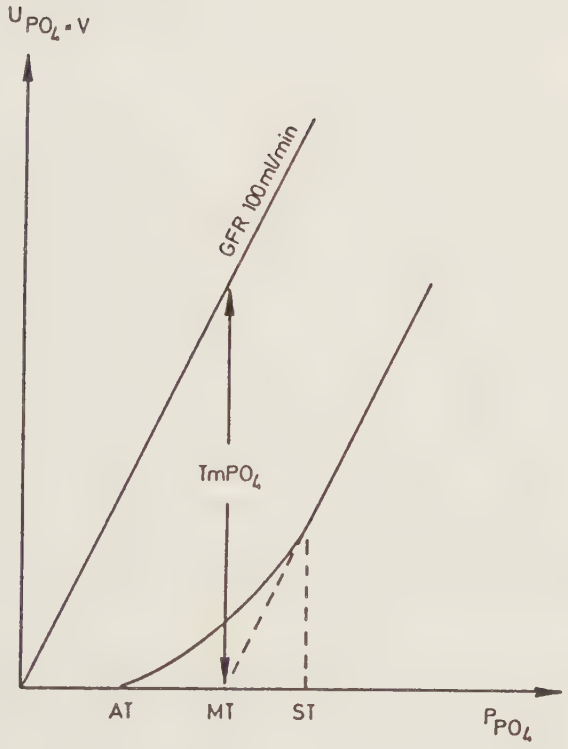

Abb. 38: Diagramm der Beziehung von renaler Phosphatexkretion (UPO_4 x V) und Plasmaspiegel unter Berücksichtigung der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4$/GFR). Die glomeruläre Filtrationsrate ist mit 100 ml/min konstant. AT = "appearance threshold", ST = "saturation threshold", MT = "mean threshold". Weitere Einzelheiten siehe Text.

geführt) einen gleichgroßen Zuwachs in der renalen Ex-
kretion bewirkt. Der Schnittpunkt dieser Geraden (MT =
"mean threshold") mit der x-Achse entspricht laut Abb.
dem von uns verwendeten $TmPO_4/GFR$.

Die Erklärung des Splay liegt immer noch nicht ganz kl
auf der Hand, am wahrscheinlichsten ist jedoch die Hyp
these, daß die Einzelnephrone anatomisch und funktione
unterschiedlich sind, und damit zum Beispiel corticale
und juxtamedulläre Nephrone unterschiedliche Resorptio
kapazitäten, auch für Phosphat, haben (12,13, 63, 83).
Diese Hypothese würde allerdings implizieren, daß jede
Einzelnephron ein charakteristisches und möglicherweis
weitgehend fixiertes individuelles $TmPO_4/GFR$ hätte. Da
wäre der "appearance threshold" diejenige Plasmakonzen
tration, bei der das individuelle Tm der ersten Einzel
nephrone mit der niedrigsten Transportkapazität für Ph
phat erreicht wäre. Beim "saturation threshold" würde
Tm auch der letzten Nephrone mit der höchsten Transpor
kapazität erreicht, und der "mean threshold" ($TmPO_4/GF$
wäre lediglich ein repräsentativer Mittelwert für die
aller Nephrone (13). Auf jeden Fall bedeutet der Splay
und das ist auch klinisch außerordentlich wichtig, daß
bei niedrigem Plasmaspiegel auch unterhalb des theoret
schen $TmPO_4/GFR$,wie er zum Beispiel für den nüchterne
Menschen typisch ist,noch eine, wenn auch niedrige, r
nale Phosphatexkretion erfolgt. Die Splayregion und sp
ziell das Verhältnis von "appearance threshold" zu "me
threshold" scheint für alle Individuen einer Spezies,
selbst für viele Warmblüterspezies untereinander vergl
typisch und konstant zu sein, sodaß es nach der Formel
BIJVOET (13) (siehe Abschnitt 2.4.) und ebenso mit dem

Nomogramm von WALTON und BIJVOET (117) gelingt, aus einer einzigen Messung von PPO_4 und $UPO_4 \times V/PPO_4 \times GFR = FePO_4$ auch im Splaybereich korrekt auf das theoretische $TmPO_4/GFR$ zu schließen.

Eine eiserne Regel der Nierenphysiologie besagt, daß das glomerulär filtrierte Load einer Substanz immer gleich der Summe aus tubulär rückresorbierter Menge und im Endharn ausgeschiedener Menge sein muß, was in unserem speziellen Fall bedeutet:

$$PPO_4 \times GFR = UPO_4 \times V + TRPO_4 \qquad (1)$$

Teilt man durch die GFR, so ergibt sich:

$$PPO_4 = UPO_4 \times V/GFR + TRPO_4/GFR \qquad (2)$$

Aus Abb. 38 ist klar, daß oberhalb der Splay-Region $TRPO_4/GFR = TmPO_4/GFR$ sein muß, und es ergibt sich:

$$PPO_4 = UPO_4 \times V/GFR + TmPO_4/GFR \qquad (3)$$

das heißt, daß oberhalb der Splay-Region der Plasmaphosphatspiegel nur vom theoretischen Schwellenwert, von der renalen Exkretion, die ja im steady state dem Zufluß von Phosphat zum EZR entspricht, und von der GFR determiniert wird. So fand BIJVOET (12, 13) anhand von 100 Infusionsexperimenten an den verschiedensten Patientengruppen, die auch Messungen innerhalb der Splay-Region beeinhalteten, folgende Beziehung:

$$PPO_4 = 1{,}1 + 0{,}69\ TmPO_4/GFR - 0{,}0062\ GFR + 1{,}5\ UPO_4 \times V,$$

was bedeutet, daß in der Regel der Plasmaphosphatspiegel zu etwa 70% vom theoretischen Schwellenwert determiniert wird. Analog zu Abb. 37 stellt Abb.39 ein hydraulisches Modell der eben beschriebenen Verhältnisse dar, in dem das Reservoir mit Zufluß und Abfluß durch eine Schleuse ersetzt worden ist (83). Multipliziert man Formel 3 mit der GFR und löst nach $UPO_4 \times V$ auf, so ergibt sich:

$$UPO_4 \times V = (PPO_4 - TmPO_4/GFR) \times GFR \qquad (4).$$

Dies bedeutet, daß die renale Exkretion oberhalb der Splay-Region dem Produkt der Differenz von Plasmaspiegel und theoretischem Schwellenwert mit der GFR entspricht. In Abb. 39 ist die Höhe des Schleusentors (h) identisch mit dem theoretischen Schwellenwert $TmPO_4/GF$ der Wasserspiegel vor der Schleuse (d) ist identisch mit dem Plasmaphosphatspiegel und die Weite des Schleusentors (W) ist identisch mit der GFR. Die Menge des Wassers, das über das Schleusentor fließt ($UPO_4 \times V$) ist in Analogie zu Formel 4 abhängig von der Differenz von Wasserspiegel und Höhe des Schleusentors ($PPO_4 - TmPO_4/GFR$) und von der Weite der Schleuse (GFR). Das Schleusenmodell veranschaulicht die Gesetzmäßigkeit de renalen Phosphattransports sehr deutlich und besagt zu Beispiel auch, daß bei Verengung des Schleusentors (Ab nehmen der GFR) und gleichem Load im steady state die Differenz vom Plasmaspiegel und $TmPO_4/GFR$ größer werde muß. Das bedeutet, daß bei reduziertem Glomerulumfiltrat und konstantem $TmPO_4/GFR$ der Zufluß von Phosphat zum EZR größere Schwankungen des Plasmaspiegels bewirken muß als bei hohem Glomerulumfiltrat. Auf die An-

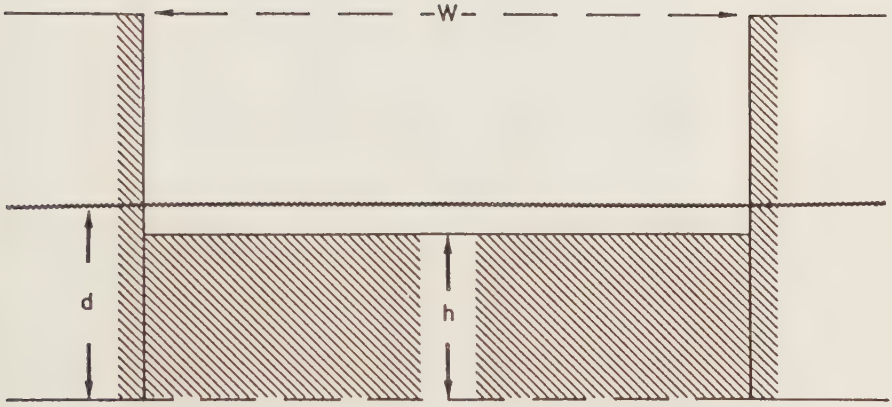

Abb. 39: Hydraulisches Modell der Niere als Schleusentor. W = Weite, h = Höhe des Schleusentors, d = Höhe des Wasserspiegels über dem Schleusentor (nach PARFITT und KLEEREKOPER).

wendung des Splays und des Schleusenmodells auf unsere Meßdaten werden wir unten zurückkommen.

4.2.2. Hypophosphataemie

4.2.2.1. Mechanismen und Grundleiden

Hypophosphataemie ist ein erstaunlich häufiger Laborbefund, dessen klinische Ursachen auf Grund der vielfältigen pathophysiologischen Auslösemechanismen häufig nicht geklärt werden können (74). So fanden BETRO und PAIN (11) in einem großen klinisch-chemischen Labor in Australien, daß in einem Zeitraum von 3 Monaten bei 5015 Serumproben, in denen die Plasmaphosphatkonzentration bestimmt wurde, sich in 108 Fällen (2,15%) eine Hypophosphataemie fand. Diese 108 Proben stammten von 100 stationären Patienten. Gleichzeitig fand sich in 1001 Serumproben von ambulanten Patienten in 0,9% der Fälle eine Hypophoshphataemie. Die Autoren gaben als Hauptursache bei 40% eine intravenöse Glukosezufuhr, bei 12% Erbrechen und bei je 5% eine Leberzirrhose bzw. eine Insulintherapie an. Immerhin war in insgesamt 26% der Fälle keine Ursache der Hypophosphataemie erkennbar.Wir wollen im folgenden nur in aller Kürze auf die Ursachen und Pathomechanismen der Hypophosphataemie eingehen, da zu diesem Thema ausgezeichnete Übersichtsdarstellungen vorliegen (1, 35, 57, 60, 93). Unter klinischen Aspekten könnte man die Hypophosphataemie in eine akute und eine chronische Verlaufsform einteilen und bezüglich des Schweregrades in eine mäßige und eine tiefe

Hypophosphataemie, wobei die Grenze zwischen beiden etwa bei 0,5 mmol/l anzunehmen wäre. Unter pathophysiologischen Aspekten erscheinen uns drei Mechanismen auslösend für eine Hypophosphataemie in Betracht zu kommen, die isoliert, möglicherweise auch kombiniert, auftreten können, und zwar

a) die Hypophosphataemie durch Phosphat-Depletion,

b) die Hypophosphataemie durch extra-intrazelluläre Verschiebung (Shift) und

c) die Hypophosphataemie durch ein niedriges $TmPO_4/GFR$.

Ad a): Hier muß angemerkt werden, daß nicht jede Phosphat-Depletion mit einer Hypophosphataemie einhergeht. Umgekehrt muß auch nicht jede Hypophosphataemie mit einer Depletion einhergehen, weil die Zellen parenchymatöser Organe in den Mitochondrien große Phosphatspeicher enthalten und so über lange Zeit auch bei mäßig abgesenkter extrazellulärer Konzentration eine normale Phosphatkonzentration aufrecht erhalten können (siehe auch Abb. 40) (60, 84). Nur bei den Erythrozyten besteht eine lineare Beziehung des intrazellulären Phosphatgehalts mit dem Plasmaspiegel, weil diese als einzige Zellen keine Phosphatspeicher haben (56). Die Phosphat-Depletion ist also definiert als Verarmung des Zytoplasmas an Phosphat. Man könnte sie auch auf der Basis des Phosphatgehalts der Gewebe definieren: Sie tritt dann ein, wenn die Phosphatkapazität größer ist als der Phosphatgehalt der Gewebe. Phosphatkapazität ist in diesem Fall als Summe aller Kationen und anderer chemischen Gruppen definiert, die normalerweise zur Bindung von Phosphat

befähigt sind (84). Wir hatten unter 4.2.1. gezeigt, daß das Körperphosphat zu etwa 85% im Skelett und zu etwa 15% in den Weichteilen, und hier wiederum überwiegend in der quergestreiften Muskulatur, lokalisiert ist. Unter dem Aspekt der Phosphat-Depletion sollte demnach die Phosphatkapazität des Knochens eine bedeutende Rolle spielen. Bei den von uns vorgelegten Untersuchungen zum Phosphatstoffwechsel spielen unserer Meinung nach aber Änderungen des Knochenphosphats nur eine geringe Rolle, da bei den Stoffwechselvorgängen des Knochens Phosphat und Calcium eng miteinander verknüpft sind, und wir schon bei der Diskussion der renalen Calciumexkretion (siehe Abschnitt 4.1.5.) festgestellt haben, daß im Calciumhaushalt unserer Patienten vermutlich keine negative Bilanz aufgetreten sein dürfte und ein nennenswerter Knochenabbau demnach eher unwahrscheinlich ist. Wir schließen daraus, daß es sich mit dem Knochenphosphat ähnlich verhält, und daß die Vorgänge der Phosphatveränderungen in Zusammenhang mit dem Phosphatstoffwechsel der Weichteilgewebe stehen, und der Phosphatgehalt, wie schon erwähnt, sich in Abhängigkeit von der Zahl der Zellen und der Menge an Protein, Kalium und Wasser in denselben ändert. Hypophosphataemie durch Depletion sollte demnach in aller Regel durch eine negative äußere Phosphatbilanz mit einer stark gedrosselten oder keiner exogenen Phosphatzufuhr trotz weiterbestehender geringer renaler Phosphatverluste bewirkt werden. Auf diese Weise fällt der Plasmaspiegel ab, und als Folge tritt nach einiger Zeit Phosphat vom IZR in den EZR, was schließlich zum Depletionssyndrom führt. Dieser Tatbestand soll anhand von Abb. 40 (nach 84) erläutert werden. Dabei liegt die Vorstellung zu Grunde,

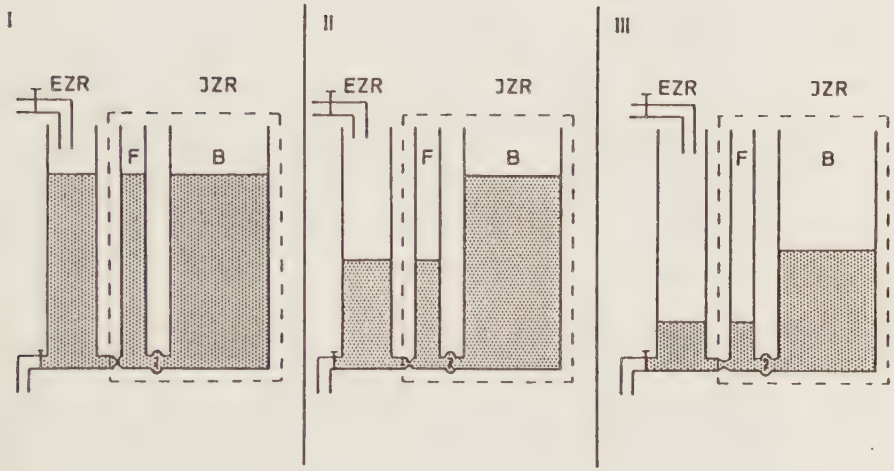

Abb. 40: Modell des Verhältnisses von extrazellulärem und intrazellulärem Phosphat. EZR = Extrazellulärraum, IZR=Intrazellulärraum, F = freie ionisierte Komponente, die in Gleichgewicht mit dem EZR steht, B = gebundene Komponente. I zeigt den Normalzustand, II zeigt den Effekt einer mäßigen Hypophosphataemie, III zeigt den Effekt eines massiven Konzentrationsabfalls von Phosphat im EZR.

daß das Köperphosphat in drei Kompartimente unterteilt ist, nämlich einerseits in den extrazellulären Pool, der über die Zellmembran mit einem zweiten Pool von relativ frei diffusiblem Phosphat (F in Abb. 40) in Verbindung steht. Letzteres determiniert normalerweise die Größe eines dritten Pools von Phosphat (B), das relativ fest in die Zellstrukturen eingebaut ist. Bei Depletion durch eine primär negative äußere Phosphatbilanz würde es zunächst zu einem Abfall der extrazellulären Phosphatkonzentration kommen, die automatisch auch zu einem Abfall des leicht diffusiblen Phosphats (F) in der Zelle führt. Das fest gebundene intrazelluläre Phosphat (B) wird zunächst nicht betroffen, da ein bestimmter Konzentrationsgradient zwischen den Kompartimenten F und B in Abb.40 aufrecht erhalten werden kann. Diese Situation ist unter II in Abb. 40 dargestellt.Fällt jedoch die extrazelluläre und damit auch die diffusible intrazelluläre Phosphatkonzentration unter einen kritischen Wert ab (III in Abb. 40), dann nimmt auch die Menge an fest gebundenem intrazellulären Phosphat ab, und damit erst im eigentlichen Sinne der Phosphatgehalt im Verhältnis zur Phosphatkapazität der Gewebe. Es ist nicht sicher auszuschließen, daß bei Abfall der extrazellulären Phosphatkonzentration der Konzentrationsgradient nicht zwischen den Kompartimenten F und B, sondern eventuell über die Zellmembran aufgebaut wird. Möglicherweise kommen sogar beide Mechanismen nebeneinander in verschiedenen Gewèben vor (84).

Zustände von Phosphat-Depletion werden bevorzugt im Zusammenhang mit Mangelernährung, einseitiger Ernährung

und mit Malabsorption gefunden, ebenso bei längerfristiger phosphatfreier parenteraler Ernährung, bei der Anwendung von Antazida, die Aluminium enthalten (hier entsteht im Magen-Darm-Kanal nicht resorbierbares Aluminiumphosphat) und eventuell bei chronischer Hämodialyse. Phosphat-Depletion scheint darüberhinaus sehr häufig im Zusammenhang mit chronischem Alkoholismus vorzukommen. Hier spielen sicher mehrere Pathomechanismen zusammen, wie zum Beispiel einseitige Ernährung, häufiges Erbrechen und enterale Malabsorption durch den Alkohol selbst, durch Leberzirrhose oder Pankreatitis und die häufige Anwendung von Antazida bei gleichzeitig bestehender Gastritis (84).

Ad b): Unter "Shift" verstehen wir einen in der Regel eher kurzfristigen Einstrom von Phosphat von extrazellulär nach intrazellulär, der in der Regel durch eine vermehrte Phosphatkapazität bei gesteigerter Glycolyse und Glycogenolyse oder bei der Resynthese von Zellprotein und Phosphokreatin verursacht wird. Der normale Gehalt der Muskulatur an Glukose-6-Phosphat und anderen phosphorylierten Intermediärprodukten beträgt etwa 2,9 mmol/kg, entsprechend insgesamt 90 mmol für den gesamten Körper. Wenn dieser bei vermehrtem Zellstoffwechsel nur um 5% gesteigert würde, so entspräche dies einer Aufnahme von 4,5 mmol Phosphat aus dem EZR, wodurch dessen Phosphatkonzentration um etwa 0,3 mmol/l oder um 25% fallen würde (84). So findet man einen physiologischen Phosphat-Shift um etwa 0,2 mmol/l postprandial. Weiterhin können die Hormone Adrenalin (73), Insulin und Glucagon (84) und insbesondere auch die parenterale Zufuhr von Fruktose und Glu-

kose (60) einen Phosphat-Shift bewirken. Eine bedeutende und unter Umständen über Stunden anhaltende Hypophosphataemie im Sinne eines Shifts findet man ebenso bei respiratorischer Alkalose (57, 78). Unter pathologischen Bedingungen wird die Hypophosphataemie durch diesen Shift umso ausgeprägter sein, je höher die Phosphatkapazität der Gewebe ist, das heißt, eine Hypophosphataemie durch Shift könnte insbesondere dann deletäre Ausmaße annehmen, wenn sie auf dem Boden einer primären Phosphat-Depletion erfolgt.

Wie wir unten noch zeigen werden, kommen alle klinischen Auswirkungen der Hypoposphataemie ausschließlich durch intrazellulären Phosphatmangel zustande. Es könnte daher beim ersten Betrachten paradox erscheinen, daß der Shift von Phosphat nach intrazellulär einen lebensbedrohlichen Phosphatmangel von bestimmten Körperzellen zur Folge haben kann. Dieses Paradoxon erklärt sich in erster Linie so, daß in der beschriebenen Situation bestimmte Gewebe, wie zum Beispiel die Muskulatur, reichlich Phosphat aufnehmen, während andere Zellen, und hier bevorzugt die korpuskulären Elemente des Blutes, dramatisch an Phosphat verarmen. Klassische Krankheitsbilder, bei denen der Phosphat-Shift eine dominierende Rolle spielen kann, sind die diabetische Ketoazidose, die mit Insulin behandelt wird, das akute Alkohol-Entzugssyndrom, die forcierte Wiederauffütterung nach schwerer chronischer Mangelernährung (107, 119), die in der Einleitung bereits gewürdigt wurde, und möglicherweise auch die Sepsis (115).

Ad c): Wir hatten unter 4.2.1. ausführlich dargelegt, daß die Niere über den theoretischen Schwellenwert $TmPO_4/GFR$

entscheidend zur Homöostase des Plasmaphosphatspiegels beiträgt. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß ein Großteil von eher chronischen und mäßiggradigen Hypophosphataemien durch eine primäre Erniedrigung von $TmPO_4$/GFR verursacht sein muß. Eine klassische, wenn auch eher klinisch seltene Situation, ist der Hyperparathyreoidismus. Daneben existieren mehrere oder seltene angeborene oder erworbene tubuläre Defekte der Phosphatrückresorption. Auch im Zusammenhang mit der Anwendung von Oestrogenen, Androgenen, oralen Kontrazeptiva, Glucocorticosteroiden und Diuretika, besonders vom Thiazid-Typ, und bei chronischem Kalium- und Magnesiummangel, sowie bei metabolischer Azidose ist mit einer Reduktion von $TmPO_4$/GFR zu rechnen (84). Ebenso hatten wir oben ausgeführt, daß die Volumenexpansion des EZR nicht nur mit einer Drosselung der proximalen Natriumrückresorption, sondern auch mit einer Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption verbunden ist (63, 72, 74). Auf diesen letzteren Mechanismus soll bei der Interpretation unserer eigenen Meßdaten nochmals eingegangen werden.

ROSENBAUM et al (95) publizierten 1981 interessante Befunde zum renalen Phosphattransport nach Nierentransplantation. Dabei fanden sie bei 23 von 73 Patienten mit stabiler Nierenfunktion über mindestens 6 Monate nach Transplantation ein mittleres $TmPO_4$/GFR von etwa 0,5 mmol/l. Die Autoren konnte eine schlüssige Erklärung für diese relativ häufige chronische Absenkung der renalen Phosphatschwelle nach Nierentransplantation nicht finden. Effekte von PTH oder der chronischen Applikation von Glucocorticosteroiden konnten allerdings ausgeschlossen werden.

Neben den bisher beschriebenen Pathomechanismen, bei denen die Hypophosphataemie mehr oder weniger eindeutig zu Lasten eines erniedrigten $TmPO_4/GFR$ geht, gibt es eine große Gruppe von Krankheitsbildern, die wir zunächst recht pauschal unter dem Begriff "Postaggressions-Syndrom" zusammenfassen möchten, und die ebenfalls gehäuft mit Hypophosphataemie einhergehen. Dabei haben wir im Speziellen die Verbrennungskrankheit, Zustände nach großen operativen Eingriffen und nach schwerem Trauma im Auge, bei denen einerseits schon seit Jahren immer wieder über das Auftreten einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypophosphataemie berichtet wurde, wobei jedoch andererseits der pathophysiologische Mechanismus in keinem Falle deutlich gemacht werden konnte. Wir sind der Meinung, daß bei allen diesen Zuständen von Hypophosphataemie in der "Postaggressionsphase" die Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$ der entscheidende pathogenetische Faktor ist, was wir anhand weiterer Literaturzitate und der Interpretation unserer eigenen Meßergebnisse belegen möchten. NORDSTRÖM et al (80) zeigten 1977 in einer Studie an 17 Schwerverbrannten, daß der Plasmaphosphatspiegel zwischen dem 3. und dem 9. Tag im Mittel unter den unteren Normwert abfiel, wobei der mittlere Minimalwert am 5. Tag $0{,}57 \pm 0{,}2$ mmol/l betrug. Am gleichen Tag betrug die mittlere renale Phosphatexkretion noch 20 mmol/24 h, Werte für $FePO_4$ wurden allerdings nicht mitgeteilt. Die gleiche Arbeitsgruppe (65) legte 1979 eine Studie an weiteren 33 Schwerverbrannten vor, bei denen wiederum der Abfall des Plasmaphosphatspiegels bis auf einen Minimalwert von $0{,}74 \pm 0{,}2$ mmol/l am 4. Tag mit einem langsamen Wiederanstieg danach demonstriert werden konnte. Wi

schon in der vorgenannten Studie berichteten die Autoren auch hier, daß die tiefsten Werte für den Plasmaphosphatspiegel bei den am schwersten verbrannten Patienten unmittelbar präfinal gemessen wurden. In dieser Studie wurden auch Werte für $FePO_4$ angegeben, und aus diesen errechneten wir zum Beispiel für den 4. Tag nach der Verbrennung ein mittleres $TmPO_4/GFR$ von etwa 0,6 mmol/l. Die PTH-Werte dieser Patienten lagen in der Regel im Normbereich, während interessanterweise die Serum-Calcitoninspiegel in aller Regel, zum Teil bis auf das 10-fache der Norm, erhöht gefunden wurden. Gleichzeitig fanden sich auch hohe renale Exkretionen von Adrenalin und Noradrenalin. Auch in dieser Studie wurde von den Autoren der Zusammenhang von Hypophosphataemie und niedrigem $TmPO_4/GFR$ nicht deutlich gemacht. Auch in der bereits erwähnten Studie von SZYFELBEIN et al (111) an 25 Verbrennungspatienten war bis etwa zum 10. Tag die Hypophosphataemie bis auf Minimalwerte um 0,2 mmol/l eher die Regel als die Ausnahme, ohne daß die Autoren zu deren möglichen Ursachen Stellung bezogen hätten.

Zur Frage der postoperativen Hypophosphataemie veröffentlichten GUILLOU et al (42) eine interessante Studie.Dabei zeigten sie, daß Patienten nach unkomplizierten Magen- und Gallenoperationen insbesondere dann eine Hypophosphataemie mit Minimalwerten von 0,6 mmol/l am 2. postoperativen Tag entwickelten, wenn sie mit 4%-igen Glukoselösungen behandelt wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ROWLANDS und GIDDINGS (98). GUILLOU et al (42) hatten zwar auch Daten zur renalen Phosphatexkre-

tion ihrer Patienten vorgelegt, hatten jedoch, wie ein anschließender interessanter Briefwechsel in der Zeitschrift "The Lancet" deutlich machte (22, 43, 124), offensichtlich übersehen, daß aus diesen Daten bereits auf eine postoperative Abnahme von $TmPO_4$/GFR bei ihren Patienten geschlossen werden kann.

LÖHLEIN und RUMPF (69) und ENGLAND et al (33) publizierten 1978 bzw. 1979 ähnliche Studien an postoperativen Patienten, in denen wiederum die Hypophosphataemie mit Minimalwerten von im Mittel 0,8 mmol/l am 2. postoperativen Tag deutlich wurde. In beiden Untersuchungen fällt auf, daß die renale Phosphatexkretion dieser Patienten in Anbetracht der niedrigen Plasmaspiegel ungewöhnlich hoch lag, und daß postoperative Phosphatsubstitutionen um 30 mmol/24 h die Abfälle des Plasmaphosphatspiegels kaum beeinflussen, was nach unserer Meinung wiederum ein indirekter Hinweis für den Abfall von $TmPO_4$/GFR bei diesen Patienten darstellt. Äußerst aufschlußreich scheinen uns in diesem Zusammenhang die Studien von HESSOV et al (45) und RASMUSSEN et al (90) zu sein. Diese Autoren zeigten bei 12 Patienten nach Magen- und Gallenoperationen, daß der Plasmaphosphatspiegel, der morgens am nüchternen Patienten gemessen wurde, im Mittel von 1,1 bis 1,2 mmol/l präoperativ auf Minimal etwa 0,8 mmol/l am 2. postoperativen Tag abfiel, ganz gleich ob die Patienten Phosphatsubstitutionen erhielten oder nicht. Wurden aber am 2. postoperativen Tag 100 g Glukose in Form einer 10%-igen Lösung innerhalb von 5 Stunden infundiert, so fand sich ein weiterer bedeutender Abfall des Plasmaphosphatspiegels von 0,8 auf im Mittel etwa 0,5 mmol/l, der sich nach Ab-

schluß der Infusion nur langsam zurückbildete. Diese Untersuchungen scheinen uns der bisher klarste Hinweis zu sein, daß es auch nach unkomplizierten, mittelschweren operativen Eingriffen praktisch regelmäßig zu einer Abnahme von $TmPO_4/GFR$ kommt, die offenbar am 2. bis 3. postoperativen Tag am stärksten ausgeprägt ist und hier auch zu einer grenzwertigen Erniedrigung des Plasmaphosphatspiegels führt. Wird in dieser Phase durch eine typische Glukoseinfusion am Substrat-verarmten Patienten zusätzlich ein extra- intrazellulärer Phosphat-Shift ausgelöst, so kann die Hypophosphataemie, zumindest temporär, durchaus klinisch relevante Ausmaße annehmen.

Die Hypophosphataemie nach schwerem, akzidentellem Trauma wurde außer in der bereits mehrfach zitierten Studie von SCHIED (102) in unserem Labor bisher unseres Wissens überhaupt noch nicht systematisch beschrieben. Immerhin zeigten SCHENK und MOYLAN (101) mehr als Nebenbefund, daß bei solchen Patienten zwischen dem 7. und 15. Tag nach dem Unfall $TmPO_4/GFR$ im Mittel um 0,6 bis 0,7 mmol/l liegt. Ein Abfall des Plasmaphosphatspiegels nach experimenteller Schußverletzung bei narkotisierten Schweinen wurde unlängst von LOVEN et al (71) beschrieben, wobei allerdings noch erhebliche Probleme in der Versuchsanordnung und bei der Interpretation der Hämodilution unverkennbar waren.

4.2.2.2. Klinische Auswirkungen der Hypophosphataemie

Wir hatten oben auf die überragende Bedeutung von Phosphat für den Intermediärstoffwechsel jeder Körperzelle

hingewiesen und hatten dargelegt, daß mit klinischen Auswirkungen einer Hypophosphataemie nur dann gerechnet werden muß, wenn durch ein Mißverhältnis von Phosphatgehalt zu Phosphatkapazität verschiedener Zellen und Gewebe eine intrazelluläre Phosphat-Depletion erfolgt. Daraus ergibt sich schon, daß die klinischen Effekte eines generalisierten intrazellulären Phosphatmangels außerordentlich vielgestaltig sein müssen, und viele Symptome des Phosphatmangels andere Erkrankungen imitieren können. Im Wesentlichen sollen zwei grundlegende Mechanismen die Reaktion verschiedener Zellen auf den Phosphatmangel auslösen, nämlich einerseits ein ATP-Mangel und andererseits eine primäre Minderversorgung mit Sauerstoff durch teilweisen Funktionsverlust der Erythrozyten. Neben außerordentlich vieldeutigen Symptomen des Phosphatmangels, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Übelkeit, sind besonders Symptome von Seiten der korpuskulären Elemente des Blutes, des Nervensystems, der quergestreiften Skelettmuskulatur, einschließlich des Herzes und von Seiten des Skelettsystems zu erwarten.

Auf die Abnahme von 2,3-DPG und ATP in den Erythrozyten mit mehr oder weniger schwerer Beeinträchtigung des peripheren Sauerstofftransports (67, 68, 112) und auf die Entwicklung einer Sphärozytose mit konsekutiver hämolytischer Anämie bei extremer Hypophosphataemie (50, 56) wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Mögliche Einflüsse des Phosphatmangels auf Chemotaxis, Phagozytose und Baktericidie der Granulocyten (21) und auf die Funktion der Thrombozyten (125) scheinen bisher erst im Tierexperiment untersucht worden zu sein. Als Zeichen d

Beteiligung des Nervensystems finden sich bei Hypophosphataemie Paraesthesien, Tremor, Ataxie, Nystagmus, Anisokorie, sowie allgemeine Muskelschwäche mit abgeschwächten Reflexen, gelegentlich unter bevorzugter Beteiligung der Hirnnerven, was zu Dysarthrie, Dysphagie und Ptosis führen kann (82, 84, 93, 108). Dies Krankheitsbild kann offensichtlich gelegentlich wie eine passagere Polyneurophatie (34) oder ein Guillain-Barré-Syndrom verlaufen (120). Auch scheint durch zunehmende Lähmung der Atemmuskulatur eine akute respiratorische Insuffizienz bei Phosphatmangel vorzukommen (79). Auch Krämpfe und Koma wurden beschrieben. Tierexperimentell findet sich bei extremem Phosphatmangel ein diffuses hämorrhagisches Hirnödem. Neben den peripher neurologischen Symptomen scheint klinisch auch eine primäre Schädigung der quergestreiften Muskulatur vorzukommen, die neben einer allgemeinen Muskelschwäche und Muskelschmerzen speziell bei Alkoholikern auch mit Rhabdomyolyse einhergehen kann (39, 58). Auch die Beeinträchtigung der Myokardfunktion bei Phosphatmangel scheint inzwischen gesichert. So untersuchten O'CONNOR et al (81) 7 Intensivpflegepatienten mit Ausgangsplasmaphosphatspiegeln zwischen 0,2 und 0,5 mmol/l. Bei allen diesen Patienten fand sich nach energischer Phosphatsubstitution eine deutliche Besserung der Herzfunktion, kenntlich an der Zunahme der linksventrikulären Schlagarbeit und einer besonders eindrucksvollen Abnahme des pulmo-kapillären Verschlußdrucks. FULLER et al (40) konnten zeigen, daß beim Hund nach siebenwöchiger experimenteller Phosphatverarmung und Abnahme des Plasmaphosphatspiegels von 1,7 auf 0,3 mmol/l die Parameter der

linksventrikulären Funktion deutlich verschlechtert waren. Spezielle Effekte des Phosphatmangels auf die Leberfunktion scheinen noch wenig gut definiert, während auf solche am Skelettsystem(Knochenschmerzen, Rachitis und Osteomalazie)hier nicht näher eingegangen werden soll.

4.2.3. Zusammenhang zwischen renaler Phosphatexkretion, Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4/GFR$

Wir hatten anhand von Abb. 10 erläutert, daß die renale Phosphatexkretion unserer Patienten mit "langen Verläufen" in den ersten 5 Tagen nach dem Unfall im Mittel knapp unter 20 mmol/24 h lag, und dann bis zum 10. Tag relativ kontinuierlich bis auf einen Maximalwert von etwa 50 mmol/24 h anstieg. Im Anschluß daran blieb sie bis zum 20. Tag relativ konstant bei Werten zwischen 40 und 50 mmol/24 h. Wir hatten weiterhin dargelegt, daß eine relativ enge Beziehung zwischen renaler Phosphatexkretion und Harnstoffexkretion zu beobachten war, und daß unsere Patienten während der gesamten Beobachtungszeit eine negative Stickstoffbilanz hatten, wobei diese in der Phase der höchsten Phosphat- und Harnstoffexkretion im Mittel um -15 g/24 h lag (siehe Abb. 11). Anhand von Tab. 10 hatten wir den Versuch unternommen, eine Phosphatbilanz für unsere Patienten zu erstellen. Dabei hatten wir auf der Einfuhrseite den Phosphatgehalt der Sondenkost und die insgesamt sehr seltenen intravenösen Substitutionen erfaßt und sie der renalen Phos-

phatexkretion auf der Ausfuhrseite gegenübergestellt. Wir waren bei diesen Berechnungen davon ausgegangen, daß das enteral zugeführte Phosphat komplett resorbiert wird, was, wie unter Abschnitt 4.2.1. ausgeführt, in der Realität nicht zutrifft. Geht man anhand von Tab. 10 davon aus, daß nur etwa zwei Drittel des mit der Nahrung zugeführten Phosphats enteral netto absorbiert werden, so wären die Phosphatbilanzen, insbesondere in der Phase der höchsten Phosphatzufuhren zwischen etwa dem 8. und 21. Tag im Mittel um 10 bis 15 mmol stärker negativ gewesen, als in Tab. 10 berechnet. Wir hatten bereits darauf hingewiesen, daß die erhöhten renalen Phosphatexkretionen unserer Patienten im Zusammenhang mit der hohen renalen Harnstoffexkretion, der negativen Stickstoffbilanz und der negativen Phosphatbilanz nur in dem Sinne interpretiert werden können, daß im Rahmen der posttraumatischen Katabolie Körpergewebe, und hier in erster Linie Skelettmuskulatur, abgebaut wird. Das dabei freiwerdende Phosphat wird ebenso wie etwa Magnesium, Kalium, Sulfat oder Zink sozusagen im Sinne einer endogenen Infusion, in den EZR freigesetzt und dann renal eliminiert (25, 26, 27, 54). Im übrigen decken sich unsere Ergebnisse vollkommen mit denen der Untersuchungen von SCHIED (102). Geht man davon aus, daß in der Skelettmuskulatur 1 g Stickstoff in Verbindung mit 1,9 mmol Phosphat eingebaut ist (84), so steht das mittlere Stickstoffdefizit unserer Patienten von etwa 15 g/24 h während der Phase der maximalen Katabolie in guter Übereinstimmung mit den auf eine enterale Nettoabsorption von etwa 65% korrigierten negativen Phosphatbilanzen um -30 mmol/24 h (siehe Tab. 10).

Der durch posttraumatische Katabolie verursachte Verlust an Skelettmuskulatur entspricht unter dem Aspekt des eben genannten Verhältnisses von Phosphatgehalt zu Phosphatkapazität der Gewebe natürlich nicht der Situation der Phosphat-Depletion. Wird jedoch nach Abklingen der katabolen Phase, die bei unseren Patienten in der Regel erst nach dem 20. Tag einsetzte (siehe unten), Skelettmuskulatur neu gebildet, so könnte sich bei unzureichender Phosphatzufuhr in dieser anabolen Phase allerdings sehr rasch eine echte Phosphat-Depletion ergeben

Wir hatten in Abschnitt 4.2.1. und speziell anhand des Schleusenmodells in Abb. 39 ausgeführt, daß oberhalb der Splayregion die renale Phosphatexkretion sich aus dem Produkt der Differenz von Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4/GFR$ und der GFR ergeben muß:

$$PO_4\text{-}Ex = (PPO_4 - TmPO_4/GFR) \times GFR \qquad (4)$$

Diese Formel kann umgeformt werden nach:

$$PO_4\text{-}Ex/GFR = PPO_4 - TmPO_4/GFR \qquad (5)$$

Wir haben daher in Abb. 41 alle uns zur Verfügung stehenden Wertepaare für PO_4-Ex/GFR bzw. für $PPO_4 - TmPO_4/GFR$ (der "langen" und "kurzen Verläufe") zueinander in Beziehung gesetzt. Bei einem Stichprobenumfang von n = 399 ergab sich daraus, die Exponentialfunktion $y=0,1036\ e^{2,6663}$ r = 0,6618. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Parameter PO_4-Ex/GFR in aller Regel aus den Werten einer 24-Stunden-Urinsammelperiode stammte, während

PPO_4 und $TmPO_4/GFR$ auf der punktuellen Messung am Morgen des betreffenden Untersuchungstages basierten. Aus Abb. 41 ist ersichtlich, daß im Einzelfalle die Abweichung der Meßpunkte von der gefundenen Korrelationslinie beträchtlich war. Wir vermuteten daher, daß dies dadurch verursacht sein könnte, daß die Differenz (PPO_4 - $TmPO_4/GFR$) bei den relativ instabilen Bedingungen, denen unsere Intensivpflegepatienten unterworfen waren, im Laufe von 24 Stunden absolut nicht konstant blieb, was ja nach dem Schleusenmodell gefordert werden müßte. So würde ein Punkt deutlich über der Kennlinie in Abb. 41 bedeuten, daß die 24-Stunden-Phosphatexkretion, bezogen auf die GFR, deutlich höher lag, als es nach der Differenz von PPO_4 und $TmPO_4/GFR$, die am Morgen dieser Sammelperiode bestimmt wurde, zu erwarten gewesen wäre und vice versa. Der Punkt hätte dann am nächsten Morgen deutlich unter der Kennlinie liegen sollen. Zwei derartige Beispiele sind in Abb. 42 dargestellt. Es wird deutlich, daß die Meßpunkte vom Morgen eines Tages bis zum Morgen des darauffolgenden Tages sozusagen auf die andere Seite der mittleren Kennlinie gewandert sind.Wir haben daher in Abb. 43 geprüft, ob die Berücksichtigung der Differenzen von PPO_4 und $TmPO_4/GFR$ etwa zu Beginn der Sammelperiode und am darauffolgenden Tag, also 24 Stunden später, die Bedingungen des Schleusenmodells bzw. der Formel 5 (siehe oben) besser erfüllen würde. In Abb. 43 wurde also der Parameter

$$\Delta = \frac{(PPO_4 - TmPO_4/GFR)_1 + (PPO_4 - TmPO_4/GFR)_2}{2}$$

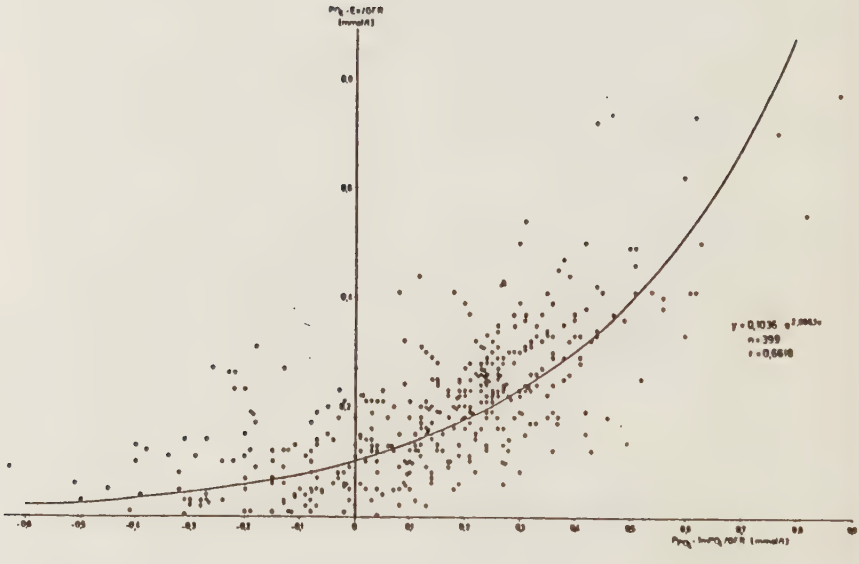

Abb. 41: Verhältnis von (PPO_4 - $TmPO_4$/GFR), das punktuell am Morgen der 24-Stunden-Urinsammelperiode bestimmt wurde, und PO_4-Ex/GFR, das als Mittelwert der entsprechenden 24-Stunden-Urinsammelperiode aufzufassen ist. Das Verhältnis dieser beiden Größen wird durch die Exponentialfunktion $y = 0{,}1036 \times e^{2{,}6663x}$, $n = 339$, $r = 0{,}6618$ charakterisiert.

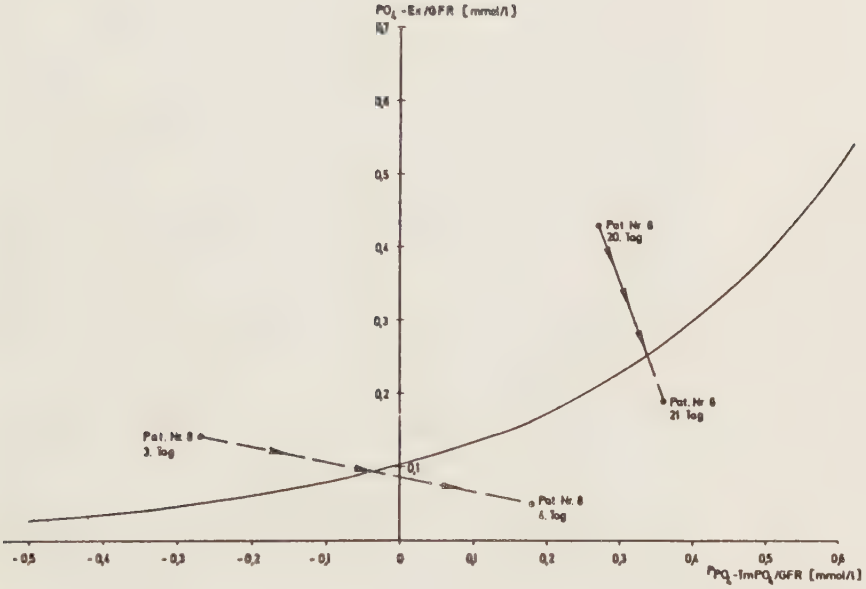

Abb. 42: Beziehung von (PPO_4 - $TmPO_4$/GFR) und PO_4-Ex/GFR entsprechend der Darstellungsweise wie in Abb. 41. Die eingezeichnete Linie entspricht der Exponentialfunktion von Abb. 41. Anhand von zwei Beispielen bei den Patienten Nr. 6 bzw. Nr. 8 wird gezeigt, wie die Werte für (PPO_4 - $TmPO_4$/GFR) sich am Beginn bzw. am Ende der 24-Stunden-Urinsammelperiode gegenüber der Kennlinie für das Gesamtkollektiv verändern können.

gegen die Phosphatexkretion pro GFR der entsprechenden 24-Stunden-Sammelperiode gesetzt. Dabei fand sich bei einem Stichprobenumfang von n = 307 wiederum eine Exponentialfunktion mit der Gleichung $y=0,0877\ e^{3,7190x}$ r = 0,7889, das heißt, daß die Verwendung des Mittelwerts der Differenzen von PPO_4 und zugehörigem $TmPO_4/GFR$ zu Beginn und am Ende der Sammelperiode zwar besser mit der Phosphatexkretion pro GFR korrelierte,die Streuung der Einzelwerte um die gefundene Kennlinie aber immer noch erheblich war. In Abb. 43 wurde zusätzlich die Identitätslinie eingezeichnet, wie nach der oben angegebenen Formel nach BIJVOET, allerdings unter Berücksichtigung der momentanen Phosphatexkretion aus punktuell gewonnenem Urin, oberhalb der Splay-Region erwartet werden mußte. Es wird deutlich, daß die Meßwerte oberhalb eines Δ von etwa 0,15 mmol/l (Schnittpunkt der Exponentialfunktion mit der Identitätslinie) wohl mindestens ebenso gut dieser 1 : 1-Beziehung zwischen Δ und PO_4-Ex/GFR entsprechen, wie der Exponentialfunktion. Links von dem Schnittpunkt dieser beiden Linien befinden sich die Meßwerte offenbar im Splay-Bereich, wobei $\Delta = 0$ der theoretischen Situation entspricht, in der der Plasmaphosphatspiegel mit dem theoretischen Schwellenwert identisch ist. Aus Abb. 43 ist erkennbar, daß hier PO_4-Ex/GFR im Mittel bei etwa 0,1 mmol/l lag, was einer 24-Stunden-Phosphatexkretion von etwa 16 mmol entspricht, wenn man eine GFR von 120 ml/min zu Grunde legt. Wird das Δ zunehmend negativ, das heißt, sinkt der Plasmaphosphatspiegel zunehmend unter den theoretischen Schwellenwert ab, so nimmt auch die renale Phos-

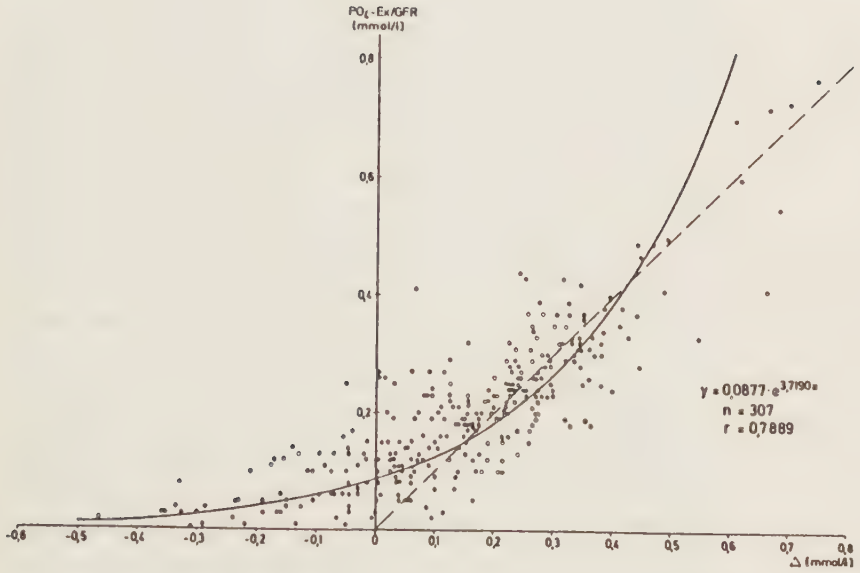

Abb. 43: Verhältnis von Δ als Mittelwert der Differenzen von PPO_4 und $TmPO_4$/GFR zu Beginn und am Ende der 24-Stunden-Urinsammelperiode zu PO_4-Ex/GFR der betreffenden Sammelperiode. Es wird deutlich, daß sich ähnlich wie in Abb. 41, wiederum eine Exponentialfunktion ergibt. Gleichzeitig wurde in der Abbildung als gestrichelte Linie die Kennlinie eingetragen, die einem 1 : 1-Verhältnis von Δ und PO_4-Ex/GFR entspricht. Weitere Einzelheiten siehe Text.

phatexkretion entsprechend der angegebenen Exponentialfunktion weiter kontinuierlich ab. Zusammenfassend kann man aus Abb. 43 den Schluß ziehen, daß bei Verwendung von zwei Meßpunkten für Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4$/GFR zu Beginn und am Ende einer 24-Stunden-Urinsammelperiode die zentrale Tendenz zwar zu einem befriedigenden Ergebnis führt, dergestalt, daß oberhalb der Splay-Region das Verhältnis von Δ und PO_4-Ex-/GFR einer 1 : 1-Beziehung entspricht, und in der Splay-Region die beiden Parameter im Sinne einer Exponentialfunktion miteinander verknüpft sind. Die große Streuung der Einzelwerte läßt aber unserer Meinung nach nur den Schluß zu, daß im Einzelfalle auf Grund der instabilen Situation bei den von uns untersuchten Intensivpatienten die Differenz von Plasmaphosphatspiegel und theoretischem Schwellenwert im Laufe von 24 Stunden beträchtlich schwanken muß. Hier würden ganz ohne Zweifel wesentlich kürzere Urinsammelperioden von zum Beispiel 1 bis 2 Stunden Dauer mit Entnahme von Plasmaproben zu Beginn und am Ende der Sammelperiode zu einer wesentlich engeren Beziehung mit einer, allerdings im wesentlichen gleichen, zentralen Tendenz führen.

In Abb. 44 sind nochmals die Mediane der renalen Phosphatexkretion, des Plasmaphosphatspiegels und des renalen Schwellenwerts unserer 15 Patienten mit "langen Verläufen" bis zum 21. Tag nach dem Unfall dargestellt. Es ist deutlich erkennbar, daß die tiefsten Mittelwerte für den Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4$/GFR bereits am ersten Tag nach dem Unfall erreicht wurden, und daß im

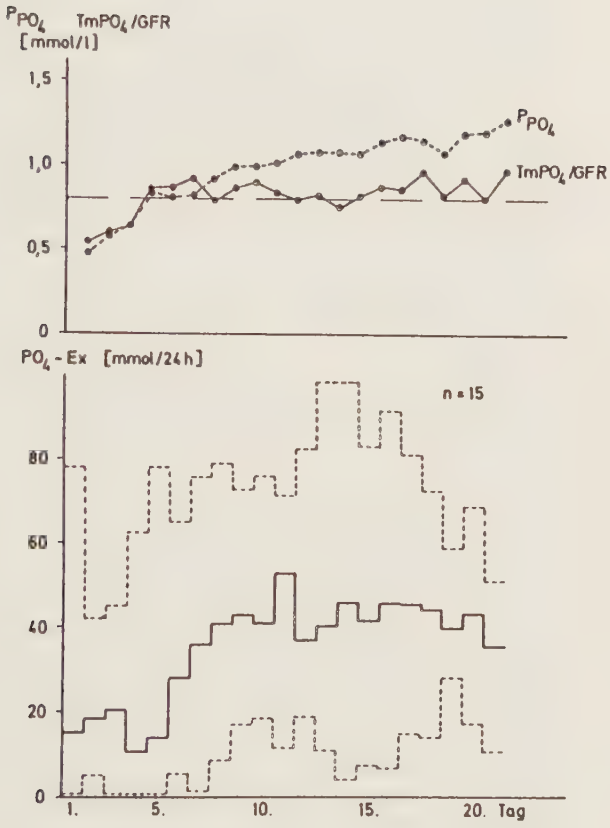

Abb. 44: Median für den Plasmaphosphatspiegel bzw. für $TmPO_4/GFR$ und für die renale Phosphatexkretion in einer Übersichtsdarstellung der von uns untersuchten 15 Patienten mit "langen Verläufen".

Anschluß daran beide Parameter deutlich ansteigende Tendenz zeigten, wobei, besonders deutlich am 4. bis 6. Tag, $TmPO_4$/GFR über dem Plasmaphosphatspiegel lag. Das bedeutet, daß in dieser Phase entsprechend Abb.43 die Differenz dieser beiden Größen überwiegend negativ war. Analog waren in diesen Tagen die mittleren Phosphatexkretionen am niedrigsten. Im Anschluß daran verblieb $TmPO_4$/GFR über den Rest der Beobachtungszeit im Bereich von 0,75 bis 0,9 mmol/l, während der Plasmaphosphatspiegel langsam und kontinuierlich anstieg, sodaß das Δ entsprechend der Abb. 43 zunehmend positiv wurde. Analog stieg die renale Phosphatexkretion nach dem 6. Tag und erreichte schließlich ein Plateau zwischen 40 und 50 mmol/24 h.

Diese Verhältnisse werden besonders eindrucksvoll an dem Krankheitsverlauf des Patienten Nr. 6 deutlich, der nach schwerstem SHT und zusätzlichen Verletzungen im Abdomen und im kleinen Becken praktisch lückenlos über 36 Tage beobachtet werden konnte. Abb. 45 zeigt die Stickstoffbilanz sowie die renale Exkretion von Kreatinin und Kreatin bei diesem Patienten. Es wird deutlich, daß die Stickstoffbilanz bis etwa zum 25. Tag, besonders massiv aber zwischen dem 10. und 20. Tag, negativ war. Daß in dieser Phase auf Grund der dramatischen Katabolie ein enormer Verlust an Skelettmuskulatur erfolgte, geht besonders eindrucksvoll aus der hohen renalen Kreatinexkretion hervor.

Abb. 46 zeigt, daß die renale Phosphatexkretion in den ersten Tagen um 30 mmol/24 h lag, dann bis etwa

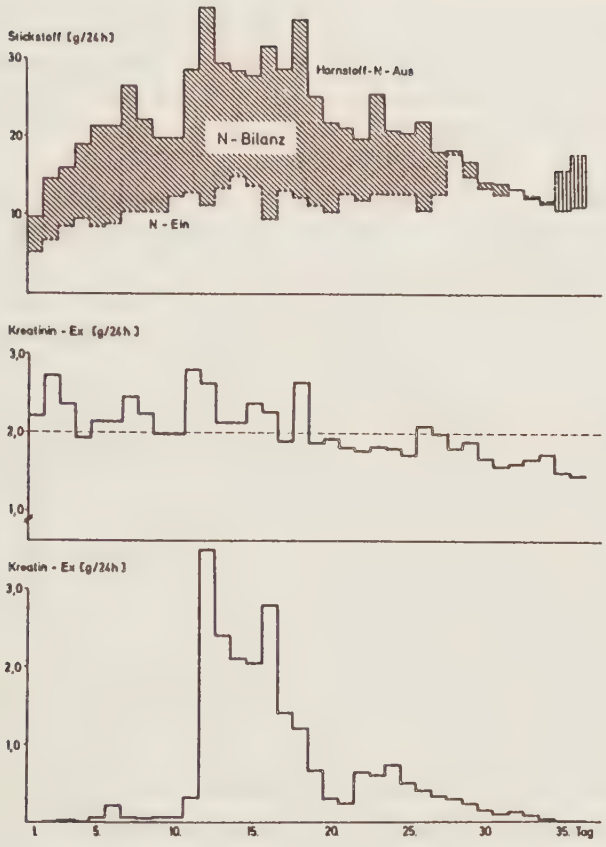

Abb. 45: Renale Harnstoff-Stickstoffexkretion und Stickstoffzufuhr, sowie Stickstoffbilanz als Differenz aus beiden (schraffierte Fläche), sowie renale Kreatininexkretion und renale Kreatinexkretion bei dem Patienten Nr. 6 über 36 Tage nach dem Unfall.

zum 10. Tag auf Werte um 10 mmol/24 h abfiel und im Anschluß daran im Rahmen der massiven Katabolie bis auf maximal 80 mmol/24 h anstieg. $TmPO_4$/GFR lag am 3. Tag noch bei etwa 0,4 mmol/l. Gleichzeitig bestand eine Hypophosphataemie. Bemerkenswert bei diesem Patienten und im Vergleich zu Abb. 44 nicht ganz typisch ist ein zweiter Abfall des $TmPO_4$/GFR auf Minimalwerte um 0,3 mmol/l zum Zeitpunkt der maximalen Katabolie. Gleichzeitig lag der Plasmaphosphatspiegel in dieser Phase im unteren Normbereich, was ein deutlich positives Δ ergab. Ab dem 25. Tag war die Stickstoffbilanz entsprechend Abb. 45 erstmals ausgeglichen und wurde schließlich sogar positiv. Das heißt, daß zu diesem Zeitpunkt die anabole Reparationsphase eintrat. Gleichzeitig stieg $TmPO_4$/GFR innerhalb weniger Tage von 0,8 bis auf 1,5 mmol/l an und lag damit deutlich über dem Plasmaphosphatspiegel (negatives Δ). Gleichzeitig ging die renale Phosphatexkretion bis auf Werte unter 10 mmol/24 h zurück. Man darf diese Phänomen vermutlich so interpretieren, daß in dieser Phase das exogen zugeführte Phosphat überwiegend zum Neuaufbau untergegangenen Gewebes verwendet wurde, und daß die Niere durch Anhebung der Phosphatschwelle über den Plasmaphosphatspiegel und konsekutive Drosselung der renalen Phosphatexkretion diesen Phosphateinbau wirkungsvoll unterstützte. Wir haben ähnliche Verläufe zu Beginn der anabolen Reparationsphase auch bei mehreren anderen Patienten beobachtet. Allerdings tritt nach unserer Erfahrung diese anabole Phase in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas, und möglicherweise auch von Sekundärkomplikationen und dem Ernährungsregime, zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem

Trauma, häufig allerdings erst nach dem 21. Tag auf. Das dürfte der Grund dafür sein, daß entsprechende Veränderungen auch tendenziell in der Übersichtsdarstellung der Abb. 44 nicht zum Ausdruck kommen.

In Abb. 47 wurde der Versuch unternommen, auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen den Phosphathaushalt nach schwerem Trauma modellartig darzustellen. Dabei wird nicht der Anspruch erhoben, daß dieses Modell in allen Einzelheiten der Realität entspricht, und die dargestellten Veränderungen sind auch nur typisch für das von uns beschriebene Patientenkollektiv und das dargestellte Therapieregime. Wir gehen davon aus, daß unmittelbar vor dem Unfall der Plasmaphosphatspiegel geringfügig höher als $TmPO_4/GFR$ und beide im Normbereich liegen, da sich alle Patienten zum Zeitpunkt des Unfalls in gutem Zustand befanden, und eine Phosphat-Depletion zu diesem Zeitpunkt nicht angenommen werden muß. Am Tag nach dem Unfall (1. Tag) haben beide Parameter bereits Minimalwerte erreicht, wobei $TmPO_4/GFR$ als die primäre Variable unter den Plasmaphosphatspiegel abgefallen ist. Das heißt, daß die Niere zu diesem Zeitpunkt vermutlich bezüglich der Phosphatexkretion im Splay-Bereich arbeitet, und entsprechend niedrig ist auch die renale Phosphatexkretion. Während die Phase I in Abb. 47 der primären Reaktion der Niere auf das Trauma entsprechen sollte, ist die Phase II gekennzeichnet durch eine renale Korrektur des Plasmaphosphatspiegels. In dieser Phase, die typischerweise etwa bis zum 6. Tag andauert, steigt $TmPO_4/GFR$ auf den unteren Normalwert an, und der Plasmaphosphatspiegel folgt zögernd nach.

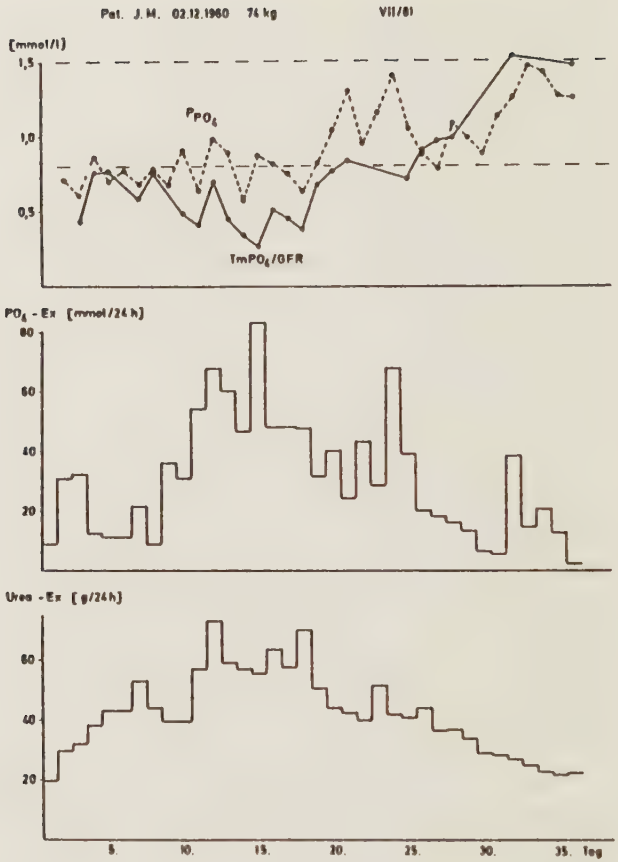

Abb. 46: Verlauf von Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4/GF$ sowie renaler Phosphat- und Harnstoffexkretion bei dem Patienten Nr. 6 (siehe auch Abb. 45).

Das Δ bleibt negativ, und entsprechend nimmt die renale Phosphatexkretion gegenüber der unmittelbaren Zeit nach dem Unfall daher zunächst noch weiter ab. Die Phase III entspricht der typischen posttraumatischen Katabolie, in der auf der einen Seite durch den Untergang von Skelettmuskulatur endogenes Phosphat freigesetzt wird, und andererseits entsprechend Tab.10 eine vermehrte exogene Phosphatzufuhr beginnt. $TmPO_4/GFR$ steigt in dieser Phase nicht weiter an oder nimmt, wie in dem Einzelbeispiel des Patienten Nr. 6 in Abb. 46 dargestellt, sogar wieder ab. Auf Grund des vermehrten Phosphatzuflusses zum EZR steigt der Plasmaphosphat spiegel über den renalen Schwellenwert an. Das heißt, daß in dieser Phase das Δ zunehmende positiv wird, und die Niere arbeitet in der Regel oberhalb des Splay-Bereichs. Entsprechend hoch ist die renale Phosphatexkretion. Die Phase IV entspricht nach der Modellvorstellung der frühen Anabolie mit Neuaufbau von untergegangenem Gewebe. Wird in dieser Phase ausreichend Phosphat zugeführt, so kann dies zum Gewebsaufbau benützt werden, da die Niere durch eine Steigerung des Schwellenwerts über den Plasmaphosphatspiegel die renale Phosphatexkretion auf Minimalwerte drosselt. Eventuelle therapeutische Konsequenzen, die sich aus dieser Modellvorstellung ergeben könnten, sollen unten noch kurz erörtert werden.

4.2.4. Hypophosphataemie bei unseren Patienten - Shift oder niedriges $TmPO_4/GFR$

Wir hatten speziell anhand von Abb. 12 und 13 zeigen können, daß sowohl bei den Patienten mit "langen" als

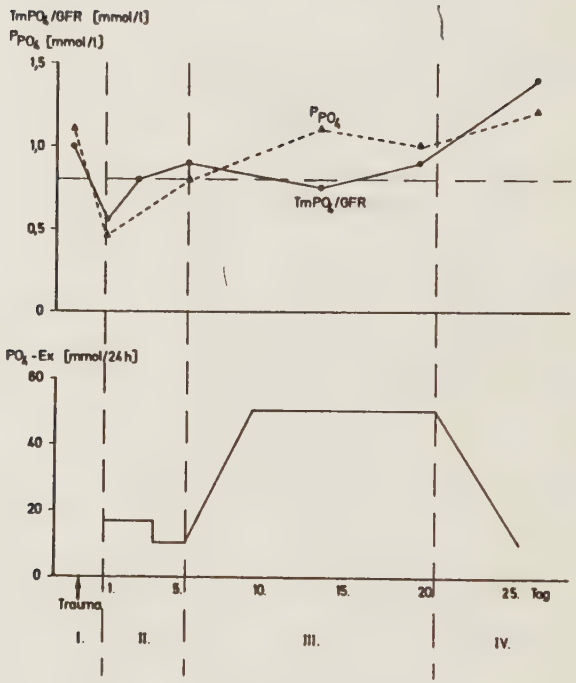

Abb. 47: Modellvorstellung zum Phosphathaushalt nach schwerem Trauma. Dargestellt sind der Plasmaphosphatspiegel (gestrichelte Linie) und $TmPO_4/GFR$ (durchgezogene Linie) sowie die renale Phosphatexkretion. I = Phase unmittelbar nach dem Unfall, II = Phase der renalen Korrektur des Plasmaphosphatspiegels, III = Phase der maximalen Katabolie, IV = Phase der frühen Anabolie.

auch bei den Patienten mit "kurzen Verläufen" die Hypophosphataemie unmittelbar nach dem Unfall nahezu die Regel ist. Dabei fanden sich die niedrigsten Mittelwerte für den Plasmaphosphatspiegel um 0,5 mmol/l bereits am 1. Tag nach dem Trauma. Gleichzeitig hatten wir gezeigt, daß diese Hypophosphataemie mit einer entsprechenden Absenkung von $TmPO_4/GFR$ verbunden war, wobei der renale Schwellenwert aber auch nach Normalisierung des Plasmaphosphatspiegels, das heißt nach dem 10. Tag, häufig noch deutlich erniedrigt blieb. In Abb. 15 hatten wir die relativ enge Beziehung von Plasmaphosphatspiegel und renalem Schwellenwert für die Gesamtheit unserer Messungen eindeutig belegt. Will man diese Beziehung weiter analysieren, so muß man sich die Formeln zur Berechnung von $TmPO_4/GFR$ unter Berücksichtigung des aktuellen Plasmaphosphatspiegels und der fraktionellen renalen Phosphatexkretion ($FePO_4$), wie wir sie im Abschnitt 2.4. angegeben haben, nochmals ins Gedächtnis zurückrufen (BIJVOET 1980).

Dabei ergibt sich für $FePO_4 > 0{,}2$:

$$TmPO_4/GFR = PPO_4 \times (1 - FePO_4)$$

und für $FePO_4 < 0{,}2$:

$$TmPO_4/GFR = PPO_4 \times e^{p},$$

wobei

$$p = 10{,}318 \times FePO_4^2 - 5{,}1848 \times FePO_4 + 0{,}4022.$$

Daraus ergibt sich:

für $FePO_4$	= 0	: $TmPO_4/GFR$	= 1,495 x PPO_4
" "	= 0,02	: "	= 1,353 x PPO_4
" "	= 0,05	: "	= 1,184 x PPO_4
" "	= 0,1	: "	= 0,987 x PPO_4
" "	= 0,2	: "	= 0,8 x PPO_4
" "	= 0,3	: "	= 0,7 x PPO_4
" "	= 0,4	: "	= 0,6 x PPO_4
" "	= 0,5	: "	= 0,5 x PPO_4 usw.

In Abb.48 sind schematisch in das Diagramm der Abb. 15 die entsprechenden Kennlinien für Werte von $FePO_4$ zwischen 0 und 0,7 eingezeichnet. Es ist klar, daß auf Grund der entsprechenden Berechnungen Meßpunkte für das Verhältnis von $TmPO_4/GFR$ zu PPO_4 unterhalb der Kennlinie für $FePO_4$ = 0 a priori nicht vorkommen können. Meßpunkte, die sehr dicht an dieser Linie liegen, entsprechen der Situation einer nahezu kompletten Rückresorption des glomerulär filtrierten Phosphats. Je weiter sich diese Meßpunkte nach links und oben von dieser Kennlinie entfernen, um so höher ist der Prozentsatz des glomerulär filtrierten Phosphats, das tubulär nicht rückresorbiert, sondern im Endharn ausgeschieden wird. Dabei besagt die gestrichelte Linie für $TmPO_4/GFR$ = 0,8 mmol/l, daß bei allen Meßpunkten, die rechts von diesem Grenzwert liegen, die tubuläre Rückresorption von Phosphat, bezogen auf den aktuellen Plasmaphosphatspiegel im Normbereich liegt, wie man ihn bei gesunden Menschen erwarten darf. Entsprechend bedeuten alle Meßpunkte, die links von dieser Grenzlinie liegen, daß die tubuläre Phosphatrückresorption im Verhältnis zu dem aktuellen Plasmaphosphatspiegel unter-

normal ist. Besonders interessant scheint uns das Phänomen zu sein, das in Abb. 48 durch die dicke Linie mit dem Pfeil gekennzeichnet wurde, daß nämlich bei Plasmaphosphatspiegeln unter etwa 0,53 mmol/l der untere Grenzwert für $TmPO_4/GFR$ nicht bei 0,8 mmol/l bleiben kann, sondern daß die renale Phosphatschwelle bei sehr niedrigen Plasmaphosphatspiegeln auch bei maximaler renaler Phosphatrückresorption zunehmend unter 0,8 mmol/l abfallen muß. In diesem Bezugssystem von aktuellem Plasmaphosphatspiegel, renaler Phosphatschwelle und zugehöriger fraktioneller renaler Phosphatexkretion haben wir fünf Bereiche definiert, die ganz offensichtlich unterschiedlichen klinischen Situationen entsprechen. Das Feld S bzw. S_1 zwischen den Kennlinien für $FePO_4$ = 0 bis 0,02 möchten wir als Situation mit praktisch maximaler renaler Phosphatrückresorption auffassen. Das heißt, daß in diesem Bereich davon ausgegangen werden muß, daß die renale Phosphatrückresorption völlig intakt ist, ganz gleich ob dabei pathologisch erniedrigte oder normale Plasmaphosphatspiegel gefunden werden. Die Grenzlinie für das Feld S entsprechend $FePO_4$ = 0 bis 0,02 wurde von uns relativ willkürlich gewählt. Wir meinen, daß nur bei Meßwerten in diesem Bereich daran gedacht werden muß, daß pathologisch erniedrigte Plasmaphosphatspiegel durch einen extra-intrazellulären Shift (siehe oben) verursacht sein könnten, denn nur hier wäre ein Abfall des Plasmaphosphatspiegels mit einer maximalen tubulären Phosphatrückresorption verknüpft. Unter klinischen Aspekten erscheint es natürlich nur dann sinnvoll, einen extra-intrazellulären Shift zu diskutieren, wenn der Plasmaphosphatspiegel unter den Normbereich abgesunken ist. Wir werden daher im Folgenden das Feld S_1 außer-

acht lassen und nur das Feld S näher betrachten. Das Feld A entspricht der klinischen Situation, daß eine Hypophosphataemie durch einen Abfall der renalen Phosphatschwelle verursacht ist, denn die tubuläre Phosphatrückresorption ist trotz Hypophosphataemie nicht maximal. Im Feld B ist eine Normophosphataemie mit einer erniedrigten renalen Phosphatschwelle verknüpft, in Feld C findet sich eine grenzwertige Hypophosphataemie zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l bei einem $TmPO_4/GFR$ im unteren Normbereich, und im Feld D sind beide Parameter im Normalbereich. Es erschien uns nun interessant, unsere Ergebnisse aus Abb. 15 entsprechend dem eben beschriebenen Schema zu überprüfen, wobei wir unser besonderes Augenmerk auf die renale Phosphatexkretion pro GFR (siehe auch Abb. 41 bis 43) richteten, die ja durch Zuordnung eines einzelnen Meßpunktes zu den eben beschriebenen Feldern nicht ohne weiteres vorhergesehen werden kann.

Abb. 49 zeigt die Verteilung aller bei unseren Patienten erhobenen Meßdaten für den Plasmaphosphatspiegel bzw. für $TmPO_4/GFR$ auf die oben beschriebenen Felder. Es wird deutlich, daß nur 14 von insgesamt 446 Meßpunkten (3,1%) in Feld S lagen. Wir hatten dargelegt, daß nur in diesem Feld die klinische Situation eines extra-intrazellulären Phosphat-Shifts diskutiert werden kann. Die endgültige Sicherung der Diagnose des Shifts kann allein aus der Analyse der renale Kinetik von Phosphat nicht erfolgen. Hierfür müßte vielmehr zusätzlich gefordert werden, daß neben einer Hypophosphataemie bei

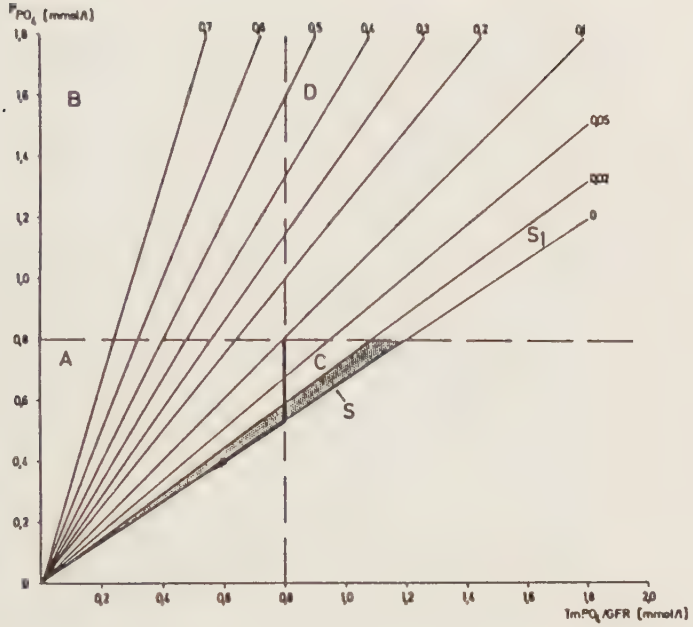

Abb. 48: Diagramm von renaler Phosphatschwelle und Plasmaphosphatspiegel. Unter Berücksichtigung der Formel von BIJVOET wurden Kennlinien für $FePO_4$ von 0 bis 0,7 eingezeichnet. Weiterhin wurden die unteren Normwerte für PPO_4 und $TmPO_4/GFR$ von jeweils 0,8 mmol/l mitgeführt. Die Bedeutung der Felder A, B, C, D, S und S_1 wird im Text dargelegt. Der dicke geknickte Pfeil besagt, daß unterhalb eines Plasmaphosphatspiegels von etwa 0,53 mmol/l die renale Phosphatschwelle auch bei maximaler Phosphatrückresorption nicht bei 0,8 bleiben kann, sondern mit abnehmendem Plasmaphosphatspiegel ebenfalls abnimmt.

maximaler Phosphatrückresorption anhand von relativ kurzfristigen Untersuchungen eine positive exogene Phosphatbilanz offensichtlich ist. Ein nennenswerter extra-intrazellulärer Shift von Phosphat wäre also zum Beispiel dann bewiesen, wenn bei einem Patienten mit einem Plasmaphosphatspiegel von 0,5 mmol/l und praktisch phosphatfreiem Urin innerhalb von 6 Stunden 30 mmol Phosphat infundiert worden wären, davon in der gleichen Zeit aber nur 2 mmol im Urin ausgeschieden worden wären, und der Plasmaspiegel am Ende der Infusionszeit nur auf 1,0 mmol/l gestiegen wäre. Hier würde auf Grund der stark positiven externen Bilanz an dem Phosphat-Shift kein Zweifel mehr möglich sein. In Tab. 14 sind die Verteilung der Meßpunkte in Feld S auf die verschiedenen Patienten und Beobachtungstage nach dem Unfall sowie die zugehörigen Werte für PO_4-Ex/GFR, Plasmaphosphatspiegel und $FePO_4$ dargestellt. Es wird deutlich, daß diese 14 Meßpunkte, die möglicherweise einer Shift-Situation entsprechen könnten, bei insgesamt 7 Patienten und in der Regel in der frühen Phase nach dem Unfall beobachtet wurden. Die zugehörigen Werte für PO_4-Ex/GFR, die, wie erinnerlich, aus 24-Stunden-Urinsammelperioden stammten, waren mit einem Mittelwert von 0,07 mmol/l häufig sehr niedrig, was einer 24-Stunden-Phosphatexkretion von 12 mmol entspricht, wenn man eine Kreatininclearance von 120 ml/min zu Grunde legt. Der mittlere aktuelle Plasmaphosphatspiegel betrug 0,59 $\pm$ 0,16 mmol/l und die mittlere fraktionelle Phosphatexkretion, die aus der punktuell entnommenen Urinprobe stammte, lag bei 0,98 $\pm$ 0,60 % vom Load. Bemerkenswert scheint, daß in einem Fall (Patient Nr. 7, 33. Tag) diese Konstellation im Rahmen einer

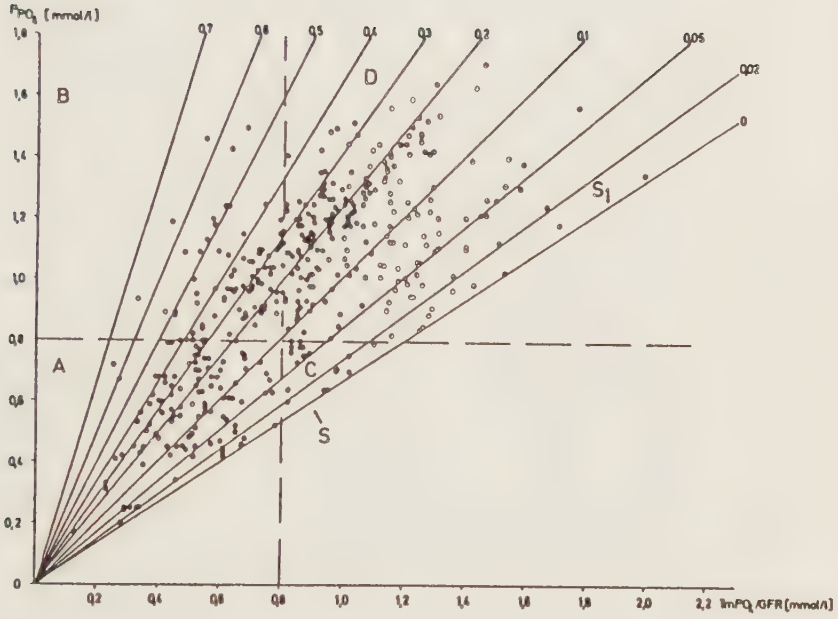

Abb. 49: Diagramm von $TmPO_4/GFR$ zum aktuellen Plasmaphosphatspiegel mit Bezug zur fraktionellen renalen Phosphatexkretion wie in Abb. 48. Sämtliche bei unseren Patienten mit "langen" und "kurzen Verläufen" erhobenen Meßpunkte wurden in dies Diagramm eingesetzt.

Pat.Nr.	Tag	PO_4-Ex-/GFR (mmol/l)	PPO_4 (mmol/l)	$FePO_4$ (%)	Bemerkung
1	5.	0,03	0,71	1,5	Vortag keine M.
2	4.	0,01	0,61	0,4	Vortag A
3	1. 5. 6.	0,17 0,004 0,03	0,43 0,79 0,64	1,0 1,4 0,2	1.M. Vortag C
7	2. 5. 33.	0,12 0,02 0,23	0,20 0,70 0,60	1,0 1,3 1,9	1. M. Vortag D Sepsis,Agranulo-cytose
8	3.	0,14	0,75	1,8	hochdosiert Barbiturat
9	5.	0,003	0,64	0,4	Vortag D
14	3. 5. 6. 9.	0,003 0,01 - 0,08	0,54 0,44 0,46 0,70	0,7 1,4 0,6 0,5	Vortag A Vortag S_1 - Vortag D
n = 7	n=14	$\bar{x}$=0,07 $\pm$ 0,07	$\bar{x}$=0,59 $\pm$ 0,16	$\bar{x}$=0,98 $\pm$ 0,60	

Tab. 14: Daten der 14 Meßpunkte von Feld S in Abb. 49 mit der Möglichkeit eines extra-intrazellulären Shifts.

Sepsis mit Agranulozytose und in einem anderen Falle (Patient Nr. 8, 3. Tag) nach schwerstem SHT unter hochdosierter Barbiturattherapie auftrat.

In Feld A, das 109 Meßpunkte enthält, war nach unserer Meinung in jedem Falle die Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$ die Ursache der Hypophosphataemie, während in Feld B (85 Meßpunkte) $TmPO_4/GFR$ zwar ebenfalls in ähnlichem Ausmaß wie in Feld A erniedrigt war, aber gleichzeitig Normophosphataemie bestand. Auf Grund unserer in Abschnitt 4.2.2. angestellten Überlegungen zum Verhältnis von PO_4-Ex/GFR, PPO_4 und $TmPO_4/GFR$ (siehe auch Abb. 41 und 43) sollte dies bedeuten, daß bei den Situationen in Feld B in der Regel der Zufluß von Phosphat zum EZR, und damit schließlich auch die renale Phosphatexkretion, deutlich höher als bei den Meßpunkten in Feld A gewesen sein sollte. In Abb. 50 wurde für die Messungen in Feld A bzw. B, soweit vorhanden, die 24-Stunden-Phosphatexkretion pro GFR in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall aufgetragen. Es wird deutlich, daß in der Tat in Feld A die 24-Stunden-PO_4-Ex/GFR mit im Mittel 0,13 mmol/l, entsprechend etwa 22,5 mmol/24 h, eindeutig niedriger lag als in Feld B (Mittelwert 0,30 mmol/l, entsprechend etwa 51,5 mmol/24 h). Dieser Unterschied war bei Verwendung des Student-t-Tests für unverbundene Stichproben mit $p < 0{,}001$ hoch signifikant. Gleichzeitig zeigt die Abb. 50 deutlich, daß die Meßpunkte in Feld A ganz überwiegend in den ersten 6 Tagen nach dem Unfall gefunden wurden, während die Meßpunkte in Feld B in der Regel zwischen etwa dem 7. und 15. Tag, also

während der Zeit der maximalen Katabolie, gefunden wurden. Der Umstand, daß nicht nur in der frühen Phase nach dem Trauma eine pathologische Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$ gefunden wird, die dann in aller Regel bei entsprechend niedrigem Load mit einer Hypophosphataemie vergesellschaftet ist, sondern, daß auch noch 2 bis 3 Wochen nach dem Unfall eine pathologische Erniedrigung der Phosphatschwelle relativ häufig anzutreffen ist, die dann bei entsprechend hohem Load eher klinisch stumm ist, das heißt, nicht mit Hypophosphataemie einhergeht, scheint uns doch sehr bemerkenswert. Wir werden im Folgenden noch auf mögliche Ursachen der Erniedrigung der renalen Phosphatschwelle nach Trauma eingehen, und es wäre nicht auszuschließen, daß hierfür mehrere Mechanismen in Fragen kommen könnten. So wäre es vorstellbar, daß die "frühe Absenkung von $TmPO_4/GFR$" in Feld A und die "späte Absenkung" in Feld B unterschiedliche auslösende Mechanismen haben könnten.

Aus Abb. 49 wird weiterhin deutlich, daß sich der größte Anteil aller Meßpunkte, nämlich 223 (50%), in Feld D fand. Das heißt, daß hier der Plasmaphosphatspiegel und die renale Phosphatschwelle im Normbereich lagen. Die zeitliche Verteilung dieser Meßpunkte war sehr variabel, ebenso schwankte PO_4-Ex/GFR in weiten Bereichen. Der Minimalwert lag bei 0,03, der Maximalwert bei 0,72 mmol/l. Der Mittelwert betrug 0,22 $\pm$ 0,11 mmol/l, entsprechend etwa 38 mmol/24h. Es ist interessant, daß sich damit ein statistisch sicherer Unterschied zu dem Mittelwert von Feld B ergab.

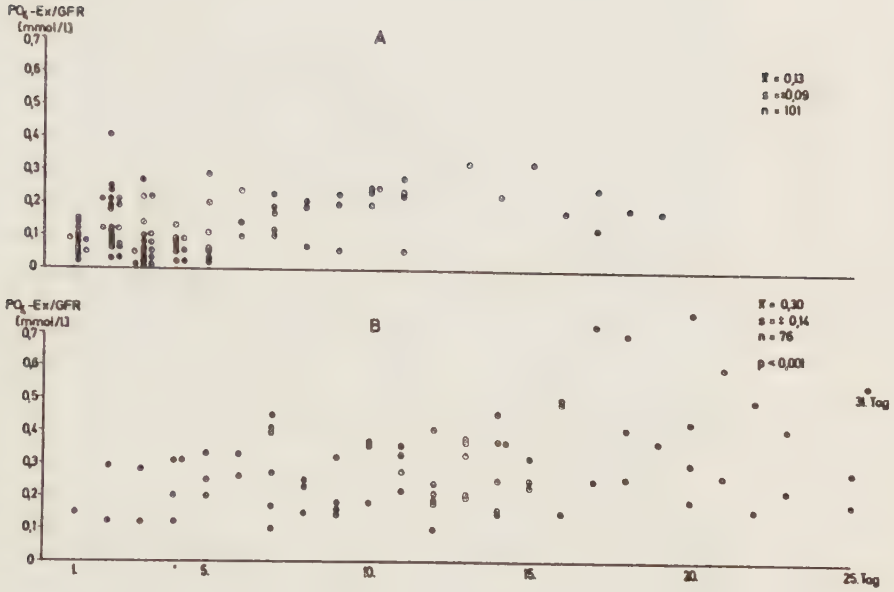

Abb. 50: Vergleich von PO_4-Ex/GFR (auf 24-Stunden-Basis) bei Meßpunkten in Feld A und in Feld B, bezogen auf die Zeit nach dem Unfall. Es wird deutlich, daß sich Meßpunkte in Feld A bevorzugt vor dem 6. Tag nach dem Unfall finden, wobei PO_4-Ex/GFR erniedrigt ist, während Meßpunkte in Feld B überwiegend nach dem 6. Tag auftreten, wobei PO_4-Ex/GFR im Mittel signifikant höher liegt.

Das heißt, daß bei niedrigem $TmPO_4/GFR$, wie es in Feld B vorlag, in aller Regel ein höheres Load vonnöten ist, um Normophosphataemie aufrecht zu erhalten, als bei normalem $TmPO_4/GFR$. In Feld C (Tab.15) fanden sich insgesamt 11 Meßpunkte von 8 verschiedenen Patienten. Hier war, wie nicht anders zu erwarten, die mittlere Phosphatexkretion pro GFR mit 0,08 mmol/l sehr niedrig. Aus Tab. 15 wird deutlich, daß bei Meßpunkten in Feld C die entsprechenden Werte am Vortage in der Regel in Feld A lagen, das heißt, dieses Feld wird in der Regel bei Wiederanstieg von $TmPO_4/GFR$ nach primär pathologischer Erniedrigung dieses Parameters durchlaufen, wenn gleichzeitig das Phosphat-Load so niedrig ist, daß die Normalisierung von $TmPO_4/GFR$ noch nicht zur Normalisierung des Plasmaphosphatspiegels ausreicht.

Zusammenfassend besagt die Abb. 49, daß bei 134 von insgesamt 446 Meßungen (30%) bei unseren Patienten nach schwerem Trauma eine Hypophosphataemie vorlag. Davon konnte nur in 14 Fällen ein extra-intrazellulärer Shift als Ursache diskutiert werden, während in 109 Fällen der Abfall von $TmPO_4/GFR$ als Ursache für die Hypophosphataemie angesehen werden muß. In weiteren 85 Fällen war ein erniedrigtes $TmPO_4/GFR$ bei entsprechend hohem Load mit Normophosphataemie vergesellschaftet, sodaß insgesamt in 43,5% unserer Messungen eine pathologische Erniedrigung der renalen Phosphatschwelle gefunden wurde.

Pat.Nr.	Tag	PO_4-Ex/GFR (mmol/l)	Bemerkung
3	4.	0,01	Vortag A
4	6. 19.	0,12 0,20	Vortag A Vortag keine M.
6	4. 5. 8.	0,10 0,05 0,05	Vortag A - Vortag A
7	12.	0,09	Vortag D
15	2.	0,06	1. M.
22	4.	-	Vortag A
24	1.	0,13	1. M.
35	4.	0,03	Vortag A
n = 8	n=11	$\bar{X}$=0,084 $\pm$ 0,056	

Tab. 15: Daten der 11 Meßpunkte von Feld C in Abb. 49.

4.2.5. Ursachen des niedrigen $TmPO_4/GFR$ nach Trauma

Nachdem wir nun gezeigt haben, daß eine Absenkung von $TmPO_4/GFR$ nach schwerem Trauma ein außerordentlich häufiger Befund ist, und daß in aller Regel die Hypophosphataemie in der Frühphase nach schweren Verletzungen durch eben diese Absenkung der renalen Phosphatschwelle verursacht wird, soll anschließend die Frage diskutiert werden, welche Mechanismen diesen Änderungen des renalen Phosphattransports nach schwerem Trauma zu Grunde liegen könnten. Wir haben anhand unserer Meßdaten drei Möglichkeiten geprüft, nämlich

a) eine erhöhte Aktivität von PTH,

b) eine erhöhte Aktivität von Cortisol und

c) den Zustand der Volumenexpansion des EZR mit erhöhter fraktioneller Natriumexkretion (FeNa).

Darüberhinaus sollen in aller Kürze noch einige andere Faktoren diskutiert werden, die ebenfalls zur Absenkung von $TmPO_4/GFR$ führen und die in den von uns vorgelegten Untersuchungen eine Rolle gespielt haben könnten.

Ad a): Seit der Erstbeschreibung durch ALBRIGHT und ELLSWORTH (3) besteht kein Zweifel daran, daß eine der Wirkungen von PTH auf die Nierenfunktion in einer Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption besteht, die wohl in erster Linie durch die intrazelluläre Wirkung von Cyclo-AMP, ausgelöst wird (55). So wird beispielsweise bei Zuständen von primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus oder bei der Infusion von PTH bei

Versuchstieren oder gesunden Freiwilligen typischerweise eine Absenkung von $TmPO_4/GFR$ gefunden (116). Auf der anderen Seite wird inzwischen aber auch nicht mehr bezweifelt,daß sowohl bei intakter Nierenfunktion als auch bei Individuen mit chronischer Niereninsuffizienz eine PTH-unabhängige Kontrolle des renalen Phosphattransports erfolgt (55, 64), was auch unlängst wieder von CAVERSAZIO et al (19) sehr eindrucksvoll an parathyreoidektomierten Ratten mit Teilresektion der Nieren gezeigt werden konnte. Auch ROSENBAUM et al (95) konnten in der oben bereits erwähnten Studie an Patienten nach Nierentransplantation keine eindeutige Beziehung zwischen PTH-Spiegel und Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$ finden. Wir hatten anhand von Abb.19 gezeigt, daß die PTH-Spiegel unserer Patienten ohne erkennbaren Trend in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall zu einem beträchtlichen Teil im Normbereich oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Wir hatten unter Abschnitt 4.1.4. auf die methodischen Unzulänglichkeiten bei dem radioimmunologischen Nachweis von PTH hingewiesen, waren aber doch zu dem Ergebnis gekommen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die gemessenen Werte für iPTH in einer engen positiven Korrelation zur Aktivität des Hormons standen. In Abb. 32 hatten wir gezeigt, daß eine Beziehung zwischen $TmPO_4/GFR$ und iPTH nicht bestand. Auf der einen Seite fanden sich deutlich erniedrigte Werte für $TmPO_4/GFR$ häufig zusammen mit PTH-Spiegeln unter der Nachweisgrenze. Auf der anderen Seite waren übernormale PTH-Spiegel häufiger mit $TmPO_4/GFR$ über als unter 0,8 mmol/l verbunden. Aus diesen Befunden möchten wir ganz eindeutig den Schluß ziehen, daß in unseren Untersuchungen die Abnahme von $TmPO_4/GFR$ nach Trauma nicht als PTH-Wirkung aufgefaßt werden kann.

Ad b): Hinweise aus der Literatur, daß die tubuläre Phosphatrückresorption durch die exogene Zufuhr von Glucocorticosteroiden oder durch eine vermehrte endogene Aktivität dieser Hormone verursacht werden könnte, finden sich zunehmend häufiger (4, 85, 92). So konnte auch die Arbeitsgruppe von FRICK zeigen, daß Adrenalektomie bei der Ratte die fraktionelle proximale Phosphatrückresorption steigert, und daß diese durch exogene Zufuhr von Hydrocortison von über 90% auf unter 80% gesenkt werden kann (37, 38). Nachdem bereits hinlänglich bekannt ist, daß eine, möglicherweise durch eine vermehrte ACTH-Ausschüttung initiierte,Erhöhung des Plasmacortisolspiegels zur typischen hormonalen Reaktion des Organismus auf jede Art von schwerer Aggression gehört (2, 32, 100), hatten wir in den vorliegenden Untersuchungen bei einem Teil der Patienten die Serumcortisolspiegel bestimmt. Die Ergebnisse hatten wir anhand von Abb.20 dargestellt. Wir fanden, daß ein Großteil der Cortisolwerte bis zum 20. Tag nach dem Unfall über dem Normbereich lag, und daß nur ganz wenige Werte auf Grund einer Dexamethasontherapie unter der Nachweisgrenze gefunden wurden. Wie schon anhand der Einzeldarstellungen demonstriert, fand sich eine, allerdings nur lockere, Beziehung zwischen Plasmacortisolspiegel und $TmPO_4/GFR$. Daraus muß gefolgert werden, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Streß-bedingte Erhöhung des endogenen Cortisolspiegels nach schwerem Trauma nicht den entscheidenden Mechanismus für den Abfall von $TmPO_4/GFR$ darstellt. Es wäre durchaus vorstellbar, daß die erhöhten Cortisolspiegel und die er-

niedrigte renale Phosphatschwelle nach Trauma nicht kausal miteinander verknüpft sind, sondern rein zufällig durch die Veränderung anderer Körperfunktionen zeitlich zusammentreffen, auf die unten noch eingegangen werden soll. In diesem Zusammenhang möchten wir nochmals auf diesen bemerkenswerten Befund hinweisen, daß bei dem Patienten Nr. 15 (Abb.25) mit schwerem SHT eine hochdosierte Dexamethasontherapie nicht mit einer Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$ verknüpft war. So fanden auch ROSENBAUM et al (95), daß bei gesunden Freiwilligen eine Gabe von 20 mg Prednison über 2 Wochen nicht zu einem Abfall von $TmPO_4/GFR$ führte.

Ad c): Auf Grund umfangreicher Untersuchungen, die im wesentlichen auf Mikropunktion des proximalen Tubulus bei der Ratte und beim Hund basieren, steht fest, daß alle Maßnahmen, die zur Hemmung der proximalen fraktionellen Natriumrückresorption führen, wie etwa Volumenexpansion oder die Anwendung von Diuretika, in der Regel auch phosphaturisch wirken (72). Aus diesem Grunde haben wir in insgesamt 157 Fällen bei 5 Patienten mit "langen" und bei weiteren 10 Patienten mit "kurzen Verläufen" zum Zeitpunkt der Bestimmung von $TmPO_4/GFR$ auch die fraktionelle Natriumexkretion (FeNa)gemessen. Die Ergebnisse sind in Abb.51 dargestellt. Es ergibt sich wiederum nur eine lockere Beziehung zwischen FeNa und $TmPO_4/GFR$ ($r = 0,44$), wobei deutlich wird, daß in Situationen mit extremer Antinatriurese ($FeNa < 0,2\%$ vom Load) $TmPO_4/GFR$ im Mittel um 1,0 mmol/l lag, und daß bei FeNa-Werten zwischen

2 und 3%, was einer ausgeprochenen Natriurese entspricht, $TmPO_4/GFR$ häufig erniedrigt war. Nach Abschluß dieser Studie wurden in unserem Labor weitere 5 Patienten untersucht, die alle unseren Patienten mit "langen Verläufen" entsprachen. Auch bei diesen war $TmPO_4/GFR$ und FeNa regelmäßig bestimmt worden, wobei weitere 138 Meßpunkte anfielen. Bei Durchsicht dieser Daten fiel uns auf, daß überhaupt keine Beziehung zwischen FeNa und $TmPO_4/GFR$ mehr erkennbar war, und verrechnet man die in Abb. 51 dargestellten 156 Meßpunkte zusammen mit diesen neu angefallenen Daten mittels der linearen Regression so ergibt sich die Beziehung:

$y = -0,1549x + 0,9992$
$n = 294$
$r = 0,27.$

Insgesamt muß somit festgestellt werden, daß in unseren Untersuchungen $TmPO_4/GFR$ keine sichere Abhängigkeit von der fraktionellen Natriumexkretion zeigte. Wir möchten nochmals ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Anwendung von Diuretika, wie Furosemid, Ethacrynsäure, Acetazolamid und Mannitol bei den von uns untersuchten Patienten nur außerordentlich selten erfolgte. Auch Dopamin, das neben seiner diuretischen und natriuretischen Wirkung auch eine Phosphaturie auslösen kann (23, 72), kam bei unseren Patienten praktisch nicht zur Anwendung.

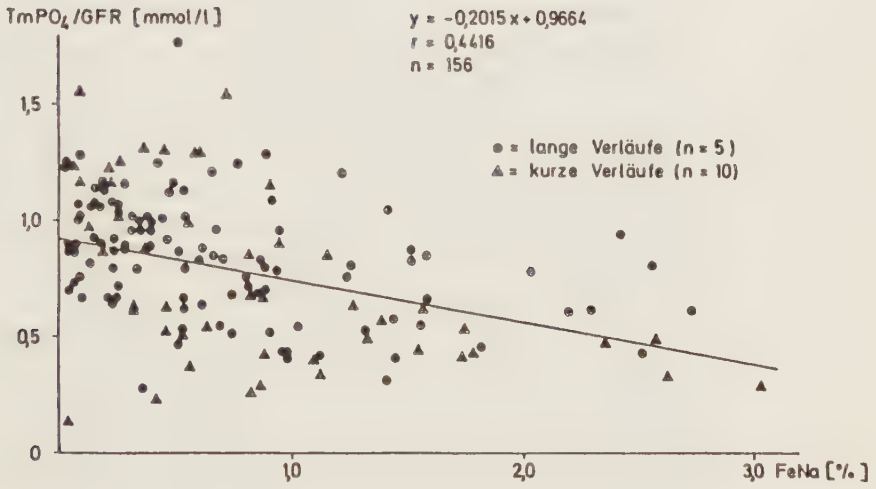

Abb. 51: Darstellung der Beziehung der fraktionellen Natriumexkretion zur renalen Phosphatschwelle bei 5 Patienten mit "langen Verläufen" und bei weiteren 10 Patienten mit "kurzen Verläufen". Es ist ersichtlich, daß eine solche Beziehung zwischen diesen beiden Parametern nicht gegeben ist.

Nachdem wir gezeigt haben, daß in den von uns durchgeführten Untersuchungen für sich allein weder die Aktivität von PTH und Cortisol noch die fraktionelle Natriumexkretion entscheidenden Einfluß auf die renale Phosphatschwelle genommen haben, kommen theoretisch noch eine Reihe weiterer Faktoren in Betracht, die den Abfall von $TmPO_4/GFR$ nach schwerem Trauma bewirken könnten. So ist zum Beispiel bekannt, daß Calcitonin neben seiner Wirkung auf den Knochen regelmäßig auch eine Phosphaturie bewirkt. Calcitoninspiegel wurden unseres Wissens nach schwerem Trauma bisher nicht systematisch untersucht. Wie bereits erwähnt, wiesen aber LENNQUIST et al (65) daraufhin, daß bei den von ihnen untersuchten Patienten nach schweren Verbrennungen bei einem Abfall des Plasmaphosphatspiegels häufig auch massiv erhöhte Calcitoninspiegel gefunden wurden. Der phosphaturische Effekt von Adrenalin, Noradrenalin und Glucagon, von Hormonen also, die nach jeder Art von schwerer Aggression vermehrt produziert werden (2, 8, 32, 44, 52, 122, 123), ist nicht so eindeutig, wie der von Calcitonin (92). Über mögliche Effekte der renalen Prostaglandine auf den renalen Phosphattransport (92) und über deren Rolle nach schwerem Trauma liegen noch keine eindeutigen Befunde vor. Auch über kurzfristige direkte und primär renale Effekte von Vitamin D und seinen Metaboliten auf den renalen Phosphattransport herrscht noch keine Klarheit (6). Abgesehen davon erscheint es uns nicht sehr wahrscheinlich, daß massive Veränderungen im Vitamin D-Haushalt in der frühen Phase nach schwerem Trauma klinisch bedeutsam sind, auch wenn uns Arbeiten über die Rolle

des Vitamin D in der Intensivmedizin bisher nicht bekannt geworden sind. Bemerkenswert scheint uns das vielfach beschriebene Phänomen, daß die Niere, ähnlich wie für die Bilanzierung von Natrium, auch für die Bilanzierung von Phosphat, in Abhängigkeit von Zufuhr und Bedarf Möglichkeiten einer weitgehend autarken Regulation des tubulären Phosphattransports zu besitzen scheint (15). So kann sie offenbar, weitgehend unabhängig von hormonalen Einflüssen, bei vermehrtem Zufluß von Phosphat zum EZR die Phosphatexkretion steigern, und sie ebenso bei plötzlich vermehrtem Phosphatbedarf des Organismus drosseln. Sollte diese sozusagen "autarke" Senkung von $TmPO_4/GFR$ bei erhöhtem Load von klinischer Bedeutung sein, so wäre sie möglicherweise für die Interpretation unserer Befunde nicht ohne Relevanz. Wir hatten ja anhand von Abb. 50 demonstriert, daß wir auf der einen Seite Abfälle von $TmPO_4/GFR$ in der Frühphase nach Trauma bei relativ niedrigem Load und auf der anderen Seite solche in einer späteren Phase bei deutlich höherem Load gefunden haben. Man könnte nun spekulieren, daß diese beiden zeitlich und bezüglich des Loads unterschiedlichen Absenkungen der renalen Phosphatschwelle auch primär unterschiedliche auslösende Ursachen haben könnten. Dabei möchten wir nun für den frühen Abfall von $TmPO_4/GFR$ auch weiterhin an einen hormonalen Auslöser denken, auch wenn wir diesen momentan noch nicht erkennen können. Für den späten Abfall von $TmPO_4/GFR$ nach Trauma könnte das erhöhte Phosphat-Load eine entscheidene Rolle spielen. Dabei wäre

impliziert, daß $TmPO_4$/GFR ohne primäre Veränderungen von Ca^{++} und PTH abgesenkt würde (87).

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß auf Grund der vorgelegten Untersuchungen und unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur die auslösenden Mechanismen für den Abfall der renalen Phosphatschwelle nach schwerem Trauma noch nicht befriedigend definiert werden können.

4.2.6. Klinische Schlußfolgerungen

Hypophosphataemie ist in der frühen Phase, das heißt speziell am 1. bis 6. Tag nach schwerem Unfall, außerordentlich häufig, und ist praktisch immer durch eine Absenkung der renalen Phosphatschwelle verursacht. Trifft dies einen Patienten, der vor dem Unfall nicht phosphatverarmt war, und sind massive extra-intrazelluläre Shifts, die zum Beispiel durch eine forcierte Therapie mit Glukose und Insulin oder durch eine extreme respiratorische Alkalose ausgelöst werden können, auszuschließen, so ist in der Regel, insbesondere bei Anlaufen der Katabolie, mit einer spontanen Normalisierung von $TmPO_4$/GFR und damit auch des Plasmaphosphatspiegels zu rechnen. Eine parenterale Phosphatsubstitution erscheint somit in der Frühphase nach schwerem Trauma nur bei besonders ausgeprägter Hypophosphataemie erforderlich. In der Phase der maximalen Katabolie, die in der Regel zwischen dem 10. und

20. Tag nach dem Unfall zu erwarten ist, erscheint uns eine exogene Phosphatzufuhr entbehrlich, da ohnehin aus untergehendem Gewebe reichlich Phosphat in den EZR abgegeben wird. Setzt die anabole Phase ein, kenntlich an ausgeglichener oder positiver Stickstoffbilanz und positiver Kaliumbilanz, so ist trotz der von uns demonstrierten sinnvollen Regulation des renalen Phosphattransports (siehe auch Abb. 47) eine exogene Phosphatzufuhr in der Größenordnung von 50 bis 100 mmol/24h notwendig (66, 106). Insgesamt sind die Gefahren durch erhöhte Phosphatzufuhr (20) bei weitem niedriger zu veranschlagen als solche, die durch einen Phosphatmangel verursacht werden können. Auf jeden Fall ist eine möglichst lückenlose Überwachung des Plasmaphosphatspiegels erforderlich, und bei klinischer relevanter Hypophosphataemie ist die Objektivierung einer niedrigen renalen Phosphatschwelle wünschenswert, zumal letztere methodisch und meßtechnisch mit einem geringen Aufwand verbunden ist. Soll eine Hypophosphataemie bei niedrigem $TmPO_4/GFR$ wirkungsvoll und langfristig behoben werden, so sind relativ hochdosierte und kontinuierliche Phosphatzufuhren vonnöten, da per definitionem das zugeführte Phosphat jeweils wieder rasch über die Niere eliminiert wird (niedriges Schleusentor in Abb. 39). Eine kausale Therapie zur Korrektur der renalen Phosphatschwelle ist solange nicht möglich und sinnvoll, bis deren Mechanismen hinreichend klar erkannt werden können.

5. Zusammenfassung

Nachdem in einer vorangegangenen Studie in diesem Labor bei polytraumatisierten Patienten, die in dem Krankengut unserer Intensivpflegestation eine relativ homogene Untergruppe darstellen, eine passagere Hypophosphataemie in der frühen posttraumatischen Phase als Nebenbefund erhoben worden ist, stellen wir uns in der vorliegenden Studie die Aufgabe, die Ursachen und Mechanismen der Hypophosphataemie nach schwerem Trauma unter besonderer Berücksichtigung des ionisierten Calcium weiter aufzuklären. Dazu wurden bei insgesamt 45 Patienten mit überwiegendem Schädelhirntrauma neben einem umfangreichen Monitoring der Nierenfunktion zusätzlich anorganisches Phosphat, Gesamtcalcium und ionisiertes Calcium, die fraktionelle renale Natriumexkretion sowie Parathormon und Cortisol bestimmt. Das Kollektiv ließ sich in eine Patientengruppe mit "langen Verläufen" (Beobachtungszeit im Durchschnitt 3 Wochen) und in eine Patientengruppe mit "kurzen Verläufen" (Beobachtungszeit nur wenige Tage) einteilen.

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigte hinsichtlich der Bilanzierung von Wasser und Natrium, kenntlich an der Harnkonzentrierung, an der Tonizität des Körperwassers und an der fraktionellen renalen Natriumexkretion, unter dem Aspekt der Homöostase ein völlig normales Verhalten. Die bis auf äußerst seltene Ausnahmen einheitlich gute Nierenfunktion kam auch in einer Tendenz zu einer eher überhöhten Kreatininclearance zum Ausdruck, wie sie schon in zwei früheren Studien in

diesem Labor als typisch für polytraumatisierte Patienten beschrieben wurde. Bei den Patienten fand sich, in der Regel zwischen dem 10. und 17. Tag, eine ausgeprägte Katabolie, die sich in einer hohen Harnstoff- und Phosphatexkretion und einer negativen Stickstoffbilanz äußerte. Unter Zugrundelegung einer enteralen Resorption von Phosphat von 65% der Zufuhr waren auch die Phosphatbilanzen während der Phase der maximalen Katabolie deutlich negativ.

Die Bestimmung des ionisierten Calcums im Serum ergab, daß sich dieser Parameter während der gesamten Beobachtungszeit nach dem Trauma erstaunlich konstant im mittleren Normbereich (1,15 bis 1,30 mmol/l) bewegte, während das Gesamtcalcium im Plasma ständig an der unteren Normgrenze (2,05 mmol/l) lag, das heißt, daß bei diesen Patienten eine Tendenz zu Hypocalcaemie durch eine niedrige Fraktion des nichtionisierten Calciums nur vorgetäuscht wurde. Die erniedrigte nichtionisierte Calciumfraktion wurde nach unserer Meinung unmittelbar nach dem Unfall durch eine Hypoproteinaemie verursacht und ist späterhin als Summeneffekt einer abfallenden Albuminkonzentration bei überproportional steigender Globulinkonzentration aufzufassen. Diese Tendenz zur fortschreitenden Dysproteinaemie nach schwerem Trauma wurde ebenfalls schon in einer früheren Studie in diesem Labor beschrieben. Auf Grund der Diskrepanz zwischen Gesamtcalciumkonzentration und Konzentration des ionisierten Calciums im Serum, die ja die biologisch relevante Größe darstellt, zogen wir den Schluß, daß auch bei klinisch-chemischen Routineuntersuchungen in Zukunft nicht mehr

das Gesamtcalcium,sondern das ionisierte Calcium ermittelt werden sollte, das mit der ionenselektiven Elektrode relativ einfach zu bestimmen ist.

Eine sichtbare Beziehung zwischen ionisiertem Calcium im Serum und Serum-PTH-Spiegel konnte nicht gefunden werden. Daraus zogen wir den Schluß, daß in unseren Untersuchungen in dem negativen "feedback-loop" zwischen ionisiertem Calcium und PTH beide Größen abwechselnd die Funktion der Variablen ausgefüllt haben müssen. Die Bestimmung der renalen Calciumexkretion bei 7 Patienten mit "langen Verläufen" ergab, daß diese initial im Mittel unter 1 mmol/Tag lag und im Verlauf von 3 Wochen auf im Mittel etwa 5 mmol/Tag anstieg. Unter Berücksichtigung der enteralen Calciumzufuhren ergab sich kein Anhalt für eine negative Bilanzierung von Calcium über 3 Wochen nach schwerem Trauma.

Unmittelbar nach dem Unfall war die Tendenz zur Hypophosphataemie eindeutig. Der Median des Plasmaphosphatspiegels betrug am 1. Tag 0,5 mmol/l und am 2.und 3. Tag jeweils 0,6 mmol/l. Im Anschluß daran trat eine langsame Normalisierung des Plasmaphosphatspiegels ein. Die renale Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$), das ist der theoretische Schwellenwert des Plasmaphosphatspiegels, bei dem alles glomerulär filtrierte Phosphat tubulär rückresorbiert wird, war in den ersten Tagen nach dem Trauma ebenfalls deutlich erniedrigt. Insgesamt bestand eine relativ enge Beziehung zwischen Plasmaphosphatspiegel und $TmPO_4/GFR$

(r = 0,72), was dem allgemein akzeptierten Tatbestand entspricht, daß der Plasmaphosphatspiegel überwiegend vom renalen Phosphattransport, also von der Niere, determiniert wird.

Es wird dargelegt, daß Hypophosphataemie prinzipiell drei Ursachen haben kann, die unter Umständen auch kombiniert auftreten können, nämlich

a) Phosphatdepletion (diese scheidet in unseren Untersuchungen aus, da alle Patienten vor dem Unfall gesund waren),

b) extra-intrazellulärer Shift von Phosphat und

c) Erniedrigung von $TmPO_4/GFR$.

Eine sorgfältige Analyse von rund 450 Messungen der Beziehung von Plasmaphosphatspiegel, $TmPO_4/GFR$ und der fraktionellen Phosphatexkretion ($FePO_4$) bei 45 Patienten nach Trauma ergab zunächst, daß in 30% der Fälle eine Hypophosphataemie vorlag. Diese schien uns praktisch immer durch eine primäre Absenkung von $TmPO_4/GFR$ verursacht zu sein, daß heißt, fast immer war in Anbetracht des vorliegenden Plasmaphosphatspiegels die fraktionelle renale Phosphatexkretion höher als normal. Wir sind geneigt, einen extra-intrazellulären Shift von Phosphat nur dann anzunehmen, wenn die tubuläre Phosphatrückresorption praktisch komplett ist ($FePO_4$ unter 2% vom Load). Diese Situation fanden wir in unseren Untersuchungen nur in 14 Fällen (3,5%). Wir schließen also, daß für die posttraumatische Hypophosphataemie die Abnahme der renalen Phosphatschwelle die entscheidende pathogenetische Ursache ist.

Als Ursachen für die Absenkung von $TmPO_4/GFR$ nach schwerem Trauma haben wir drei Möglichkeiten geprüft, nämlich

a) eine vermehrte PTH-Aktivität,

b) erhöhte Serumkortisolspiegel und

c) eine Volumenexpansion mit Abnahme der tubulären Natriumrückresorption (erhöhte FeNa).

Ad a): Aus unseren Ergebnissen können wir eindeutig den Schluß ziehen, daß die Absenkung der renalen Phosphatschwelle nicht durch das PTH bewirkt wurde, dessen Aktivität nach dem Trauma insgesamt uncharakteristisch verlief.

Ad b): Zwischen Cortisol und $TmPO_4/GFR$ fanden wir eine sehr lockere Beziehung, die eventuell auch rein zufällig durch Veränderungen anderer Körperfunktionen zustande gekommen sein könnte.

Ad c): Zwischen Volumenexpansion (FeNa) und $TmPO_4/GFR$ konnten wir keine sichere Abhängigkeit feststellen.

Die renale Phosphatschwelle kann in der "Postaggressionsphase" natürlich auch noch durch verschiedenste andere Faktoren beeinflußt werden, die wir nicht untersucht haben, und die auch in der Literatur bis jetzt nur äußerst selten erwähnt wurden, wie zum Beispiel Calcitonin, Adrenalin, Noradrenalin, Glucagon, renale Prostaglandine, Vitamin D und seine Metabolite. Insgesamt muß festgestellt werden, daß die auslösenden Ursachen für den Abfall von $TmPO_4/GFR$ nach schwerem Trauma derzeit noch nicht befriedigend definiert werden können.

Wir prüften schließlich anhand des bereits bekannten hydraulischen Schleusenmodells des renalen Phosphattransports die Beziehung von Plasmaphosphatspiegel, $TmPO_4/GFR$ und renaler Phosphatexkretion (ausgedrückt als PO_4-Ex/GFR) in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Unfall. Wir konnten zeigen, daß nach schwerem Trauma offenbar ein sehr charakteristischer Verlauf dieser Größen zu erwarten ist, und zwar tritt in der Phase I (unmittelbar nach der Aggression) ein Abfall von $TmPO_4/GFR$ und des Plasmaphosphatspiegels zusammen mit relativ hoher renaler Phosphatexkretion auf. In der Phase II (Reparation des Plasmaphosphatspiegels) wird ein Wiederanstieg von $TmPO_4/GFR$ in den unteren Normbereich sichtbar mit zögerndem Nachfolgen des Plasmaphosphatspiegels und sehr niedriger renaler Phosphatexkretion bei minimalem Zufluß zum EZR. In der Phase III (maximale Katabolie) bleibt $TmPO_4/GFR$ in der Regel im unteren Normbereich, und der Plasmaphosphatspiegel normalisiert sich zunehmend. Gleichzeitig ist die renale Phosphatexkretion sehr hoch. In Phase IV (frühe Phase der Anabolie) steigt $TmPO_4/GFR$ über den Plasmaphosphatspiegel an, und die renale Exkretion von Phosphat wird massiv gedrosselt, da dies nun zum Wiederaufbau von Gewebe, in erster Linie vermutlich Skelettmuskulatur verwendet wird.

Hypophosphataemie kann ernste klinische Auswirkungen, insbesondere für den Sauerstofftransport im Blut, für die Funktion von Leukozyten und Thrombozyten, sowie für die Funktion von Myokard, ZNS und Skelettmuskulatur haben. Nach schwerem Trauma ist sie in der Regel passager und bedarf nur bei schwerer Ausprägung einer Substitutionstherapie bis zum Zeitpunkt der anlaufenden Katabolie.

Literatur

1. Agus ZS, Goldfarb S (1981) Clinical disorders of calcium and phosphate. Med Clin North Am 65: 385

2. Alberti KGMM, Batstone GF, Foster KJ, Johnston DG (1980) Relative role of various hormones in mediating the metabolic response to injury. JPEN 4: 141

3. Albright F, Ellsworth F (1929) Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism J Clin Invest 7: 183

4. Anderson J, Foster JB (1959) The effect of cortisone on urinary phosphate excretion in man. Clin Sci 18:437

5. Auffant RA, Downs JB, Amick R (1981) Ionized calcium concentration and cardiovascular function after cardiopulmonary bypass. Arch Surg 116: 1072

6. Avioli LV (1980) Effects of vitamin D and its metaboli on renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisc H (eds): Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York, London

7. Baylis C, Brenner BM (1978) Mechanism of the glucocort coid-induced increase in glomerular filtration rate. A J Physiol 234: F 166

8. Becker RA, Vaughan GM, Goodwin CW, Ziegler MG, Harrison TS, Mason AD, Pruitt BA (1980) Plasma norepinephrine, epinephrine, and tyhroid hormone interactions in severely burned patients. Arch Surg 115: 439

9. Benotti P, Blackburn GL (1979) Protein and caloric or macronutrient metabolic management of the critically ill patient. Crit Care Med 7:520

10. de Bermudez L, Hayslett JP (1972) Effect of methylprednisolone on renal function and the zonal distribution of blood flow in the rat. Circ Res 31: 44

11. Betro MG, Pain RW (1972) Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. Brit Med J 1: 273

12. Bijvoet OLM (1969) Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. Clin Sci 37:23

13. Bijvoet OLM (1980) Indices for the measurement of the renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds): Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York, London

14. Birge SJ, Hahn TJ, Whyte MP, Avidi LV (1981) Hormonal regulation of mineral metabolism. Int Rev Physiol 24:201

15. Bonjour JP, Fleisch H (1980) Tubular adaptation to the supply and requirement of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds): Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York, London

16. Brown R, Babcock R, Talbert J, Gruenberg J, Czurak C
Campbell M (1980) Renal function in critically ill
postoperative patients: sequential assessment of cre
tinine, osmolar and free water clearance. Crit Care
Med 8:68

17. Bunker JP, Bendixen HH, Murphy AJ (1962) Hemodynamic
effects of intravenously administered sodium citrate
N Engl J Med 266: 372

18. Butz A (1982) Das Verhalten des Plasmavolumens nach
schwerem Trauma und seine Beziehung zur Kreatinin-
Clearance. Dissertation, München

19. Caversazio J, Gloor HJ, Fleisch H, Bonjour JP (1982)
Parathyroid hormone-independent adaptation of the
renal handling of phosphate in response to renal mas
reduction. Kidney Int 21: 471

20. Chernow B, Rainey TG, Georges LP, O'Brian JT (1981)
Iatrogenic hyperphosphatemia: a metabolic considera
in critical care medicine. Crit Care Med 9: 772

21. Craddock PR, Yawata Y, Van Santen L, Gilberstadt S,
Silvis S, Jacob HS (1973) Acquired phagocyte dysfunc
A complication of the hypophosphatemia of parenteral
hyperalimentation. Clin Res 290: 1403

22. Craig RP (1976) Postoperative hypophosphataemia.
Lancet II: 1078

23. Cuche JL, Marchand GR, Greger RF, Lang FC, Knox FG
(1976) Phosphaturic effect of dopamine in dogs. Poss
role of intrarenally produced dopamine in phosphate
lation. J Clin Invest 58:71

24. Cuthbertson DP (1929) The influence of prolonged rest on metabolism. Biochem J 23: 83

25. Cuthbertson DP (1930) The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal condition of bone. Biochem J 24: 1244

26. Cuthbertson DP (1980a) Alterations in metabolism following injury: Part I. Injury 11:175

27. Cuthbertson DP (1980b) Alteration in metabolism following injury: Part II. Injury 11: 286

28. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962) A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med 32: 65

29. Drop LJ, Laver MB (1975) Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. Anesthesiology 43:300

30. Drop LJ, Fuchs C, Stulz PM (1978) Determination of whole blood ionized calcium in a large segment of the normal adult population. Clin Chim Acta 89: 503

31. Drop LJ, Scheidegger D (1980) Plasma ionized calcium concentration. Important determinant of the hemodynamic response to calcium infusion. J Thorac Cardiovasc Surg 79:425

32. Egdahl RH, Meguid MM, Aun F (1977) The importance of the endocrine and metabolic responses to shock and trauma. Crit Care Med 5: 257

33. England PC, Duari M, Tweedle DEF, Jones RA, Gowland E (1979) Postoperative hypophosphataemia. Br J Surg 66:340

34. Finck GA, Mai C, Gregor M (1979) Passagere Polyneuropathie mit Hirnnervenbeteiligung durch Hypophosphataemi Nervenarzt 50: 778

35. Fitzgerald FT (1978) Hypophosphataemia. Adv Int Med 23: 137

36. Forsham PH, Thorn GW (1949) Changes in inorganic serum phosphorus during the intravenous glucose tolerance test as an adjunct to the diagnosis of early diabetes mellitus. Proc Ann Diab Assoc 9: 101

37. Frick A, Durasin J (1979) Acute effects of hydrocortisone on the reabsorption of inorganic phosphate in normal, adrenalectomized and parathyroidectomized rats Pflügers Arch 382:123

38. Frick A, Durasin J (1980) Proximal tubular reabsorption of inorganic phosphate in adrenalectomized rats. Pflüge Arch 385: 189

39. Fuller TJ, Carter NW, Barcenas C, Knochel JP (1976) Reversible changes of the muscle cell in experimental phosphorus deficiency. J Clin Invest 57: 1019

40. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, Peterson JC (1978) Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. J Clin Invest 62: 1194

41. George CRP (1974) Non-specific enhancement of glomerula filtration by corticosteroids. Lancet II: 728

42. Guillou PJ,Morgan DB, Hill GL (1976) Hypophosphataemia: a complication of "innocuous dextrose-saline". Lancet II: 710

43. Guillou PJ, Morgan DB, Hill GL (1976) Postoperative hypophosphataemia. Lancet II: 1078

44. Haider W, Benzer H, Krystof G, Lackner F, Mayrhofer O, Steinbereithner K, Irsigler K, Korn A, Schlick W, Binder H, Gerstenbrand F (1975) Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. Intensive Care Med 1:115

45. Hessov J, Jensen NG, Rasmussen A (1980)Prevention of hypophosphatemia during postoperative routine glucose administration. Acta Chir Scand 146: 109

46. Hörtnagl H, Hammerl AF, Hackl JM, Brücke T, Rumpl E, Hörtnagl H (1980) The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. Intensive Care Med 6: 169

47. Howland WS, Schweizer O, Carlon GC, Goldinger PL (1977) The cardiovascular effects of low levels of ionized calcium during massive transfusion. Surg Gyncecol Obstet 145: 581

48. Hruska KA, Korkor A, Martin K, Slatopolsky E (1981) Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone. J Clin Invest 67: 885

49. Husdan H, Rapoport A, Locke S (1973) Influence of posture on the serum concentration of calcium. Metabolism 22:787

50. Jacob AJ, Gavellas G, Canterbury J, Bourgoignie JJ (1982) Calcemic and phosphaturic response to parathroi hormone in normal and chronically uremic dogs. Kidney Int 22:21

51. Jacob HS, Amsden T (1971) Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. N Engl J Med 285:

52. Jäättelä A, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja J Lahdensun M, Lepistö T, Rokkanen P, Tervo T (1975) Pla catecholamines in severly injured patients: a prospect studie on 45 patients with multiple injuries. Br J Sur 62: 177

53. Kendrick AB, Schoenberger JA, Dyniewicz JM, Grimelli L Keeton RW (1950) Studies of renal function in patients receiving adrenocorticotrophic hormone and cortisone. J Lab Clin Med 36: 844

54. Kinney JM (1977) The metabolic response to injury. In: Richards JR, Kinney JM (eds) Nutritional aspects of ca in the critically ill. Churchill Livingstone, Edinburg

55. Kleerekoper M, Bernstein RS, Rao DS, Frame B, Levin NW Parfitt AM (1980) Parathyroid hormone,phosphate and th kidney. Prog Biochem Pharmacol 17: 190

56. Klock JC, Williams HE, Mentzer WC (1974) Hemolytic ane and somatic cell dysfunction in severe hypophosphatemi Arch Intern Med 134: 360

57. Knochel JP (1977) The pathophysiology and clinical cha racteristics of severe hypophosphatemia. Arch Intern M 137: 203

58. Knochel JP, Barcenas C, Cotton JR, Fuller TJ, Haller R, Carter NW (1978) Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. J Clin Invest 62: 1240

59. Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE, Higgins RF (1981) The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. J Trauma 21: 275

60. Kreusser W, Ritz E, Boland R (1980) Phosphat-Depletion. Klin Wochenschr 58:1

61. Ladenson JH, Bowers GN (1973) Free calcium in serum. I. Determination with the ion-specific electrode, and factors affecting the results. Clin Chem 19: 565

62. Ladenson JH, Bowers GN (1973) Free calcium in serum. II. Rigor of homeostatic control, correlations with total serum calcium, and review of data on patients with disturbed calcium metabolism. Clin Chem 19: 575

63. Lang F (1980) Renal handling of calcium and phosphate. Klin Wochenschr 58: 985

64. Lau K, Goldfarb S, Goldberg M (1980) The effects of parathyroid hormone on renal phosphate handling. In: Massry SG, Fleisch H (eds): Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York, London

65. Lennquist S, Lindell B, Nordström H, Sjöberg HE (1979) Hypophosphataemia in severe burns. Acta Chir Scand 145:1

66. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM (1978) Treatment of severe hypophosphatemia.Ann Intern Med 89: 941

67. Lichtmann MA, Miller DR (1970) Erythrocyte glycolysis: 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate con- centration in uremic subjects: relationship to extra- cellular phosphate concentration. J Lab Clin Med 76:2

68. Lichtmann MA, Miller DR, Cohen J, Waterhouse C (1971) Reduced red cell glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increas hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia Ann Intern Med 74: 562

69. Löhlein D, Rumpf KD (1978) Zum Verhalten des Serum-Phosphat-Spiegels in der postoperativen Phase. Zbl Chirurgie 103: 336

70. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman AC (1978) Increased glomerular filtration rat in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. N Engl J Med 299: 915

71. Loven L, Nordström H, Larsson L, Lindell B, Sjöberg H Lennquist S (1982) Traumatically induced hypophosphat in anaesthetized pigs. Acta Chir Scand 148:21

72. Martinez-Maldonado M, Eknoyan G (1980) Role of extra- cellular fluid volume expansion and diuretics in rena handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds) Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Comp New York, London

73. Massara F, Camanni F (1970) Propanolol block of adren line-induced hypophosphataemia in man. Clin Sci 38: 24

74. Massry RG, Friedler RM, Coburn JW (1973) Excretion of phosphate and calcium. Physiology of their renal handling and relation to clinical medicine. Arch Intern Med 131: 828

75. Mc Lean FC, Hastings AB (1935) The state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionization of calcium. J Biol Chem 108: 285

76. Mollison PL (1946) Observations on cases of starvation at Belsen. Br Med J 1: 4

77. Moore EW (1970) Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. J Clin Invest 49: 318

78. Mostellar ME, Tuttle EP (1964) The effects of alkalosis on plasma concentration and urinary excretion of phosphate in man. J Clin Invest 43: 138

79. Newman JH, Neff TA, Ziporin P (1977) Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. N Engl J Med 296: 1101

80. Nordström H, Lennquist S, Lindell B, Sjöberg HE (1977) Hypophosphataemia in severe burns. Acta Chir Scand 143:395

81. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE (1977) Effect of phyophosphatemia on myocardial performance in man. N Engl J Med 297: 901

82. Oster P, Rieben FW, Schmidt-Gayk H, Schlierf G (1977) Lähmungen bei Hypophosphatämie. Dtsch Med Wschr 102: 1422

83. Parfitt AM, Kleerekoper M (1980) The divalent ion homeostatic system - physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium, and bone. In: Maxwell MH, Kleemann CR (eds): Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Mc Graw-Hill Book Company, New York

84. Parfitt AM, Kleerekoper M (1980) Clinical disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleemann CR (eds): Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Mc Graw-Hill Book Company, New York

85. Pechet MM, Bowers B, Bartter FC (1959) Metabolic studi with a new series of 1,4-diene-steroids. II. Effects in normal subjects of prednisone, prednisolone, and 9-alpha-fluoroprednisolone. J Clin Invest 38: 691

86. Pedersen KO (1972) On the cause and degree of intra-individual serum calcium variability. Scan J Clin Lab Invest 30: 191

87. Peraino RA, Suki WM (1980) Influence of calcium on re handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds) Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Compo ny, New York, London

88. Pitts RF (1933) The excretion of urine in the dog. Am J Physiol 106: 1

89. Rapoport S, Stevens CD, Engel GL (1946) The effect of voluntary overbreathing on the electrolyte equilibriu of arterial blood in man. J Biol Chem 163: 411

90. Rasmussen A, Hessov J, Bojsen-Möller M (1982) Phosphate addition to glucose solutions - effect on hypophosphataemia and risk of infusionsthrombophlebitis. Infusionstherapie 9: 117

91. Riedler GF, Scheitlin WA (1969) Hypophosphataemia in septicaemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. Br Med J 1: 753

92. Ritz E, Kreusser W, Bommer J (1980) Effects of hormones other than parathyroid hormone on renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds): Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York, London

93. Ritz E (1982) Acute hypophosphatemia. Kidney Int 22:84

94. Robertson GM, Moore EW, Switz DM, Sizemore GS, Estep HL (1976) Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis. N Engl J Med 294: 512

95. Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, Anderson C, Slatopolsky E (1981) Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. Kidney Int 19:568

96. Rosencher H (1946) Medicine in Dachau. Br Med J 2:953

97. Rowe JW, Andres R, Tobin ID, Norris AH, Shock NW (1976) Age-adjusted standards for creatinine clearance. Ann Int Med 84:567

98. Rowlands BJ, Giddings AEB (1976) Postoperative hypophosphataemia. Lancet II: 1077

99. Rudman D, Millikan WJ, Richardson TJ, Bixler TJ, Stackhouse WJ, Mc Garrity WC (1974) Elemental balance during intravenous hyperalimentation of underweight adult subjects. J Clin Invest 55: 94

100. Sainsbury JRC, Stoddart JC, Watson MJ (1981) Plasma cortisol levels. A comparison between sick patients and volunteers given intravenous cortisol. Anaesthesi 36: 16

101. Schenk WG, Moylan JA (1979) Hypercalciuresis in traum patients on high-nitrogen enteral and parenteral diet J Trauma 19: 227

102. Schied U (1981) Veränderungen des Wasser- und Elektro lythaushalts und der Nierenfunktion bei Patienten nac schwerem Trauma. Dissertation, München

103. Schnitker MA, Mattmann PE, Bliss TL (1951) Clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. Ann Int Med 35: 69

104. Schuster HP (1975) Die Bilanzierung des Wasser-Elektr lythaushalts in der Intensivbehandlung. Internist 16:

105. Seldin DW, Tarail R (1959) The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. J Clin Invest 29: 552

106. Sheldon GF, Grzyb S (1975) Phosphate depletion and repletion: relation to parenteral nutrition and oxygen transport. Ann Surg 182: 683

107. Silvis SE, Paragas PV (1971) Fatal hyperalimentation syndrome. Animal studies. J Lab Clin Med 78: 918

108. Silvis SE, Paragas PD (1972) Paresthesias, weakness, seizures, and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. Gastroenterology 62: 513

109. Silvis SE, Di Bartolomeo AG, Aaker HM (1980) Hypophosphatemia and neurological changes secondary to oral caloric intake. A variant of hyperalimentation syndrome. Am J Gastroenterology 73: 215

110. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H (1968) Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. N Engl J Med 279: 448

111. Szyfelbein SK, Drop LJ, Martyn JAJ (1981) Persistent ionized hypocalcemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. Crit Care Med 9:454

112. Travis SF, Sugermann HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, Oski FA (1971) Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. N Engl J Med 285: 763

113. Trunkey D, Holcroft J, Carpenter MA (1976) Calcium flux during hemorrhagic shock in baboons. J Trauma 16: 633

114. Trunkey D, Carpenter MA, Holcroft J (1978) Ionized calcium and magnesium: the effect of septic shock in the baboon. J Trauma 18: 166

115. Urbanek R, Witt J, Karitzky D (1975) Hypophosphatämie. als Frühzeichen der Sepsis im Kindesalter. Mschr Kinderheilk 123: 593

116. Walker DA, Davies SJ, Siddle K, Woodhead IS (1977) Control of renal tubular phosphate reabsorption by parathyroid hormone in man. Clin Sci Mol Med 53: 431

117. Walton RJ, Bijvoet OLM (1975) Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet II: 309

118. Webel ML, Donadio JV, Woods JE, Maher FT (1972) Effects of a large dose of methylprednisolone on renal function J Lab Clin Med 80: 765

119. Weinsier RL, Krumdieck CL (1981) Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding snydrome revisited. Am J Clin Nutr 34: 393

120. Weintraub MJ (1976) Hypophosphatemia mimicking acute Guillain-Barré-Strohl syndrome. A complication of parenteral hyperalimentation. J Am Med Assoc 235: 1040

121. Weir GC, Lesser PB, Drop LJ, Fischer J, Warshaw AL (1975) The hypocalcemia of acute pancreatitis. Ann Intern Med 83: 185

122. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Skreen RW, Pruitt BA (1974) Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann Surg 180: 653

123. Wilmore DW, Moylan JA, Pruitt BA, Lindsey CA, Faloona GR, Unger RH (1974) Hyperglucagonaemia after burns. Lancet I: 73

124. Winterborn MH (1976) Postoperative hypophosphataemia. Lancet II: 1077

125. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H (1974) Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: Erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs. J Lab Clin Med 84:643

126. Zideman DA, Dudley HAF, Bevan DR (1978) Osmolar output in the peri-operative period. Anaesthesia 33: 788

Lebenslauf

Justin Michael Betz

Ich wurde am 25.03.1954 als Sohn des Arztes Dr. Justin Betz und seiner Ehefrau Hertha Betz, geb. Köglmeier, in Kipfenberg geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die dortige Volksschule, ab 1965 das Willibald-Gymnasium Eichstätt und schloß dort 1974 mit dem Abitur ab. Nach dem Grundwehrdienst von 1974 bis 1975 studierte ich im Wintersemester 1975/76 Sport an der Technischen Universität München und Latein an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Lehramt an Gymnasien. Im Anschluß daran erlernte ich die italienische Sprache und begann 1977 mit dem Studium der Medizin an der Libera Università Abbruzzese Degli Studi, Chieti, Italien. 1979 im Sommersemester wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität München, und bin seit dieser Zeit dort immatrikuliert.